

S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie

S2k guideline for the diagnosis and therapy of zoster and post-zoster neuralgia

Abstract

This guideline is aimed at registrars and consultants in dermatology, ophthalmology, ENT, pediatrics, neurology, virology as well as infectiology, anaesthesia and general medicine as well as policymakers and payers and purchasers of care. It was developed by dermatologists, virologists, ophthalmologists, ENT physicians, neurologists, pediatrician and anesthetists using a formal consensus process (S2k).

The guideline provides an overview of clinical and molecular diagnostics as well as antigen detection, antibody culture and viral culture. Diagnostic special situations and complicated courses of the disease are also considered. The antiviral therapy of zoster and postzoster neuralgia is presented in general and for special situations. Detailed information on the treatment of pain is mentioned and presented in an overview. Likewise, the local therapeutic measures are discussed.

Keywords: herpes zoster, shingles, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, neuralgia, zoster associated pain, varicella zoster virus, varicella, acyclovir

Zusammenfassung

Diese Leitlinie richtet sich an Dermatologen, Ophthalmologen, HNO-Ärzte, Pädiater, Neurologen, Virologen sowie Infektiologen, Anästhesisten und Allgemeinmediziner in Klinik und Praxis und dient zur Information für andere medizinische Fachrichtungen, die an der Behandlung des Zoster beteiligt sind. Darüber hinaus soll die Leitlinie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen. Die Leitlinie wurde im formellen Konsensusverfahren (S2k) von Dermatologen, Virologen/Infektiologen, Ophthalmologen, HNO-Ärzten, Neurologen, Pädiatern und Anästhesisten/Schmerzmedizinern erstellt.

Die Leitlinie stellt einen Überblick über die klinische und molekulare Diagnostik sowie den Antigennachweis, die Antikörperkultur und Viruskultur dar. Diagnostisch besondere Situationen und komplizierte Verläufe der Erkrankung finden ebenfalls Berücksichtigung. Die antivirale Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie wird im Allgemeinen und für besondere Situationen dargelegt. Detaillierte Angaben zur Schmerzbehandlung finden Erwähnung und sind in einer Übersicht dargestellt. Ebenso werden die lokaltherapeutischen Maßnahmen thematisiert.

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

Gerd E. Gross¹
 Lisa Eisert²
 Hans Wilhelm Doerr³
 Helmut Fickenscher⁴
 Markus Knuf⁵
 Philip Maier⁶
 Matthias Maschke⁷
 Rainer Müller⁸
 Uwe Pleyer⁹
 Michael Schäfer¹⁰
 Cord Sunderkötter¹¹
 Ricardo N. Werner¹²
 Peter Wutzler¹³
 Alexander Nast¹²

- 1 Universitätsmedizin Rostock, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Rostock, Deutschland
- 2 Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Berlin, Deutschland
- 3 Universitätsklinikum Frankfurt, Institut für Medizinische Virologie, Frankfurt (Main), Deutschland
- 4 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Infektionsmedizin, Kiel, Deutschland
- 5 Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden, Kinder- und Jugendklinik, Wiesbaden, Deutschland
- 6 Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für

Augenheilkunde, Freiburg,
Deutschland

7 Krankenhaus der
Barmherzigen Brüder Trier,
Klinik für Neurologie,
Neurophysiologie und
neurologische
Frührehabilitation, Trier,
Deutschland

8 Medizinische Fakultät Carl
Gustav Carus der
Technischen Universität
Dresden, Klinik und
Poliklinik für Hals-, Nasen-
und Ohrenheilkunde,
Dresden, Deutschland

9 Charité –
Universitätsmedizin Berlin,
corporate member of Freie
Universität Berlin,
Humboldt-Universität zu
Berlin, and Berlin Institute
of Health, Augenklinik,
Berlin, Deutschland

10 Charité –
Universitätsmedizin Berlin,
corporate member of Freie
Universität Berlin,
Humboldt-Universität zu
Berlin, and Berlin Institute
of Health, Klinik für
Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin,
Berlin, Deutschland

11 Universitätsklinikum Halle
(Saale), Universitätsklinik
und Poliklinik für
Dermatologie und
Venerologie, Halle (Saale),
Deutschland

12 Charité –
Universitätsmedizin Berlin,
corporate member of Freie
Universität Berlin,
Humboldt-Universität zu
Berlin, and Berlin Institute
of Health, Department of
Dermatology, Venereology
and Allergy, Division of
Evidence-based Medicine
(dEBM), Berlin, Deutschland

13 Universitätsklinikum
Friedrich-Schiller-Universität
Jena, Virologie, Jena,
Deutschland

0 Vorbemerkung

Um die Disseminierung der Leitlinie in den verschiedenen medizinischen Fächern zu fördern, wird dieser Artikel ebenfalls im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft publiziert. Dort ist der Artikel veröffentlicht unter Creative Commons Lizenz CC BY-NC. Die Zählung der Tabellen und References weicht zum Teil ab.

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 Viruskrankheit, 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 befallenen Dermatom kann lokalisationsabhängig zu Fehldiagnosen wie z.B. Cholezystitis, Herzinfarkt, Glaukom und anderen führen. Besonders gilt dies für den sogenannten Herpes Zoster sine herpette. Hier entwickeln sich nach der Prodromalsymptomatik dermatomale Schmerzen, allerdings ohne Zostereffloreszenzen. Das charakteristische Zoster-

exanthem 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 5.2.1), 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 1.000 Personenjahre (PJ) [4]. Die altersspezifische Inzidenz weist einen steilen Anstieg nach dem 50. Lebensjahr auf, mit Werten von 5/1.000 PJ für die 50–60-Jährigen, 6–7/1.000 PJ für die 70–80-Jährigen und bis zu 10/1.000 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 Retinaneurose. 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 1.000 PJ im Alter von 75 Jahren. Danach bleibt die Inzidenz stabil [13]. Laut Beobachtungen von Hope-Simpson 1965 [14] erkrankten 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 5.2 und 5.3).

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 Zostavax[®] 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 Zostavax[®] ist ein neuer, rekombinanter Zosterimpfstoff, der sogenannte adjuvantierte Subunit-Totimpfstoff, Shingrix[®], entwickelt worden. Dieser Impfstoff enthält als VZV-spezifisches Antigen das rekombinante VZV-Glykoprotein E (VZV-gE), zusammen mit dem Adjuvans, d.h. Immunverstärker, AS01₁. Shingrix[®] 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 15.411 Personen im Alter ≥ 50 Jahren und bei über 13.900 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]. Shingrix[®] 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. rheumatoide 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 Shingrix[®] 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 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 [22]. 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 [23]. 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

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

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.

3 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.

3.1 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 Empfehlungsgrade 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 Abbildung 1 dargestellt.

4 Diagnostik

4.1 Klinische Diagnose

Der klassische klinische Befund eines Zoster stellt sich als unilaterale, auf ein Dermatom [14], [24], [25] 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], [26], [27]. Die Schmerzqualität wird häufig als brennend, stechend und pulsierend charakterisiert (siehe Kapitel 5.2, [28], [29], [30]).

Eine lokale Lymphadenopathie kann auftreten. Bei Patienten, die Antikoagulanzen oder Antiaggreganzen 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 Trigeminalregion (20%), zervikalen (11%), lumbalen (13%) und sakralen (2%) Dermatomen [24]. In manchen Fällen treten benach-

Tabelle 1: 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%

barte oder nicht benachbarte multisegmentale Befälle auf, sehr selten kann es auch zu einem bilateralen Zoster kommen [31].

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 (HSV1 vor allem im Kopf-/Halsbereich, HSV2 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.

4.2 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 [32], [33], [34], [35], [36]. 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 durchge-

führt. 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 (Tabelle 1) [37].

4.3 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 [32], [33], [38], [39]. 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 4.6 [40].

4.4 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 [41], [42]. 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 [43], [44].

4.5 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% [32], [39], [45], [46], [47]. RPE-Zellkulturen erbringen eine deutlich verbesserte VZV-Produktion [48]. VZV-induzierte zytopathische Effekte erscheinen in der Regel nach drei bis acht Tagen (Mittel: 7,5 Tage) [46]. Shell-Vial-Kulturen ermöglichen den Nachweis spezifischer Virusantigene vor dem Auftreten zytopathischer Effekte [49]. Viruskulturen stellen eine nützliche Möglichkeit dar, wenn Replikations-kompetente Virusisolate zur Testung der Medikamentensensitivität oder zur molekularen Charakterisierung benötigt werden (siehe Anmerkung unter 4.2). Die Virusisolierung in Zellkultur hat aufgrund ihrer niedrigen Sensitivität und dem höheren labor-diagnostischen Aufwand ihren Stellenwert nur noch für besondere Fragestellungen.

4.6 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 [50], [51]. 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 [43], [52]. 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) [53]. 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 [52], [54]. 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 2). Die genaueste Methode zur Sicherung einer intraokulären Beteiligung ist der Nachweis von VZV-DNA [55], [56].

- **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), Hirnstamm-audiometrie (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 [57]. 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 [58], [59], [60]. 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 [58], [61], [62], [63]. Durch individuelle Anastomosen zwischen Hirn- und Zervikalnerven variieren die dermatologischen Befunde. Aufgrund des erhöhten Risikos schwerer Komplikationen [63] 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 3) [60].
- **Zoster sine herpette** 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 [59], [64], [65]. Bei Zoster sine herpette 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 [66] (Tabelle 4).
- **Atypische kutane Manifestationen** des Zoster werden als verruköser [67], lichenoider [68], follikulärer [69], [70], granulomatöser [71] Zoster und granulomatöse Angiitis [72], [73], [74], [75], [76] beschrieben. Bei atypischen kutanen Manifestationen wird eine diagnostische Hautbiopsie zum Nachweis des Virus mittels

Tabelle 2: Diagnostische Empfehlungen zum Zoster, Empfehlung #3

	Empfehlung	Literatur	Empfehlung	Konsens
#3	Bei Zoster ophthalmicus wird eine augenärztliche Mitbehandlung zum Ausschluss einer Augenbeteiligung empfohlen.	[52]	↑↑	100%

Tabelle 3: 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.	[63]	↑↑	100%

Tabelle 4: 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.	[64], [65], [66]	↑	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%

Tabelle 5: 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%

Immunhistochemie, in situ-Hybridisierung oder PCR am Nativpräparat empfohlen [77]. 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 5) [40].

- **Zoster bei Kindern** ist der Erkrankung im Erwachsenenalter ähnlich. Die Schmerzsymptomatik ist in der Regel weniger stark ausgeprägt [78], [79], [80].
- **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 [81], [82], [83], [84], [85].

4.7 Komplizierte Verläufe des Zoster

4.7.1 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], [86], [87]. Patienten mit Zoster ophthalmicus mit Keratitis oder intraokulärer Entzündung haben ein höheres Risiko für eine postzosterische Neuralgie [86]. 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 [88]. In den meisten Fällen verbessert sich die postzosterische Neuralgie stetig.

4.7.2 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 [89], [90].

Tabelle 6: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #11 und #12

	Empfehlung	Literatur	Empfehlung	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.	[94], [95]	↑↑	100%
#12	Eine intensivierete Überwachung wird für Patienten mit Zoster bei einem Alter >50 Jahre, Immunsuppression (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.	[13], [63], [86], [91], [92], [93], [190]	↑↑	100%

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], [86], [91] moderater bis schwerer prodromaler oder akuter Schmerzen [86], Immunsuppression [13], [91], [92], [93] 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) [94], schwerer Ausschlag und/oder Befall mehrerer Dermatome oder ein multisegmentaler Zoster [95] 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 (Tabelle 6). Tabelle 7 gibt einen Überblick über Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf. Bei Patienten mit Zoster der Kopf-Hals-Region ist ein asymptomatischer Befall des ZNS häufig [96]. Selbst bei asymptomatischen Verläufen findet sich bereits bei bis zu 60% der Patienten ein pathologischer Liquorbefund [96]. Neben anderen Symptomen wird über eine Enzephalitis, Meningoenzephalitis, Myelitis, Cerebellitis, cerebrovaskuläre Erkrankungen inklusive Zoster-assoziiertes Vasculitis/Vaskulopathie, Radikulitis und das Guillain-Barré-Syndrom als Zoster-assoziiert berichtet, insbesondere bei immunsupprimierten und älteren Patienten [70], [82], [83], [84]. Unter Vaskulopathie wird die VZV-Infektion zerebraler Arterien verstanden, die zu ischämischen 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 [76]. Eine ganz neue Entwicklung kann der Nachweis von VZV-Antigenen, VZV-DNA sowie VZV-Viruspartikeln in den Temporalarterien von Patienten mit Riesenzellerarteriitis zur Folge haben [73]. Die Bestätigung dieses Ergebnisses könnte möglicherweise in Zukunft die additive Behandlung von betroffenen Patienten mit Kortikosteroiden und systemischen Nucleosidanaloga wie Aciclovir bedeuten [97].

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 8). Im Falle akuter fokaler neurologischer Dysfunktionen oder anderer neurologischer Zeichen und Symptome bei Patienten mit Zoster sollte eine neurologische Vorstellung/Mitbehandlung erfolgen (Tabelle 9). 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 [98]. 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.

Tabelle 7: Risikofaktoren für komplizierte Verläufe des Zoster

Risikofaktor		Erhöhtes Risiko für ...
Zoster des Kopfes und/oder Nackens	Zoster ophthalmicus	Intraokuläre Beteiligung und Komplikationen [43], [52], [54], Postzosterneuralgie [86], [88], neurologische Beteiligung/Spätschäden [96]
	Zoster oticus	Vestibulo-cochleare Folgen [63], neurologische Beteiligung/Spätschäden [96]
	Zoster in anderen facialen oder zervikalen Dermatomen	Neurologische Beteiligung/Spätschäden [96]
Zoster mit moderatem bis schwerem, prodromalem oder akutem zoster-assoziierten Schmerz		Postzosterneuralgie [86], [88]
Zoster mit schweren Hautläsionen und/oder Zeichen einer kutanen Dissemination	Aberrierende Bläschen, hämorrhagische und/oder nekrotisierende Läsionen, Schleimhautbeteiligung, multisegmentaler Zoster, generalisierter Zoster	Postzosterneuralgie [86], [88], neurologische Beteiligung/Spätschäden [91], 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], [86], [88], kutane Dissemination [13], neurologische Beteiligung/Spätschäden [13], [91]
Zoster bei immunsupprimierten Patienten (Tumorerkrankung, Hämopathien, HIV-Infektion, Organ- und Stammzelltransplantierte und andere Patienten, die eine immunsupprimierende Therapie erhalten)		Rezidivierender Zoster [81], atypische Manifestation, kutane, neurologische und/ oder viszerale Dissemination [13], [91], [92], [93], [94], Aciclovir-resistenter Zoster [106], [107]
Zoster bei Patienten mit schweren prädisponierenden Hauterkrankungen (z.B. atopische Dermatitis)		Kutane Dissemination

Tabelle 8: 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 Bewusstseinseintrübung empfohlen.	↑↑	100%

Tabelle 9: 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%

Es konnte gezeigt werden, dass Zoster einen unabhängigen Risikofaktor für vaskuläre Erkrankungen, besonders für Schlaganfälle, transiente ischämische Attacken und Myokardinfarkte darstellt [88], [89], [90]. Deshalb wird empfohlen, besondere Aufmerksamkeit auf akute kardiale und cerebrovaskuläre Symptome zu legen (Tabelle 10). Neuere Studien deuten dabei auf eine Vasculopathie

bzw. Vasculitis durch die VZV-Reaktivierung hin. Dabei können sowohl die großen als auch die mittleren und kleinen Arterien betroffen sein. Patienten mit einer zoster-assoziierten Vasculitis/Vasculopathie können dabei ohne vorherige Anzeichen einer ZNS-Beteiligung sowohl plötzlich auftretende fokalneurologische Defizite wie eine Hemiparese als auch unspezifische Symptome wie Ver-

Tabelle 10: 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.	[201], [202], [203]	↑↑	100%

Tabelle 11: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #17

Empfehlung		Literatur	Empfehlung	Konsens
#17	Bei Zoster Patienten unter 50 Jahren wird eine HIV-Testung empfohlen.	[100], [101], [102], [204], [205], [206]	↑↑	89%

Tabelle 12: Diagnostische Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #18

Empfehlung		Literatur	Empfehlung	Konsens
#18	Eine Tumorsuche aufgrund eines klinisch typisch verlaufenden Zoster wird nicht empfohlen.	[104], [105]	↓	100%

wirtheit, kognitive Defizite und Krampfanfälle aufweisen [99]. Bei V. a. eine 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 9).

4.8 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 [100], [101], [102], [103]. 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 11). 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 [104]. 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 [105]. Basierend auf diesen widersprüchlichen Daten und klinischem Konsens empfiehlt die Expertengruppe keine Tumorsuche, die allein auf der Zoster-Erkrankung beruht (Tabelle 12).

4.9 Andere spezifische Situationen

Resistenzen von VZV-Infektionen auf Aciclovir wurden als fehlendes klinisches Ansprechen oder Virusnachweis unter antiviraler Systemtherapie nach 10–21 Tagen definiert [106], [107]. Dies wurde insbesondere bei VZV-Infektion immundefizienter Patienten vor allem nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation beschrieben [67], [108], [109], [110].

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 [111] 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 [107], [111], [112], [113]. 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 [114], [115].

Tabelle 13: Empfehlung zur Isolation bei Zoster-Patienten; Empfehlung #19

	Empfehlung	Literatur	Konsens
#19	Aktuelle Empfehlung RKI-Ratgeber „Varizellen und Herpes zoster“ „Die Kommission für Infektionsprävention und Krankenhaushygiene (KRINKO) empfiehlt auch für Patienten mit Herpes 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.“	[117]	100%

4.10 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 [116].

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 [117]. 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 (Tabelle 13).

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

5 Therapie

5.1 Antivirale Medikation

5.1.1 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 [118], [119].

In kontrollierten Studien konnte eine verkürzte Dauer der Hautläsionen sowie Dauer oder Schwere des Zoster-assoziierten Schmerzes durch systemische Behandlung mit Aciclovir [120], [121], [122], [123] und Famciclovir [124] 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 [125]. 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 [126], [127]. In diesen Studien wurde kein statistisch signifikanter Unterschied für die Dauer der Hautläsionen nachgewiesen. Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die Famciclovir mit Aciclovir [128], [129], Brivudin mit Aciclovir [130] sowie Valaciclovir mit Famciclovir [131] 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. [132] Eine andere randomisiert-kontrollierte Studie mit Valaciclovir vs. Famciclovir zeigte eine statistisch signifikante frühere Schmerzreduktion durch Famciclovir [133].

Lebensqualität (QoL) als zentrales patient-reported outcome (PRO) wurde nur in wenigen klinischen Studien

Tabelle 14: Übersicht über Dauer und Dosierung der antiviralen Standardsystemtherapie bei Zoster

Präparat	Dosierung	Einnahme-/Verabreichungshäufigkeit	Dauer
Valaciclovir oral	1.000 mg	3x tgl.	7 Tage
Aciclovir oral	800 mg	5x tgl.	7 Tage
Aciclovir i.v.*	8–10 mg/kg KG	3x tgl.	7–10 Tage
Famciclovir oral	250 mg	3x tgl.	7 Tage
Brivudin oral	125 mg	1x tgl.	7 Tage

* Zoster bei immundefizienten und anderen Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf (siehe Tabelle 16)

Tabelle 15: 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 	[120], [121], [123], [124], [126], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [133], [139], [140], [141]	↑↑	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%

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 [134].

Brivudin wurde im Rahmen eines Fragebogens als Studien-Follow-up einer zuvor durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie mit Aciclovir verglichen [130]. Eine signifikant niedrigere Inzidenz einer postzosterischen Neuralgie nach Brivudineinnahme als nach Aciclovirbehandlung wurde festgestellt [135]. 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 [136]. In weiteren randomisierten kontrollierten Studien konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen Valaciclovir und Aciclovir [137] sowie Famciclovir und Aciclovir [138] 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 lokalisiertem oder disseminiertem Zoster. Eine Überlegenheit von Aciclovir hinsichtlich der Inzidenzreduktion von Komplikationen (einschließlich kutaner und viszeraler Dissemination) konnte nachgewiesen werden [139]. 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 [140]. Im Vergleich zu Vidarabin war Aciclovir in Bezug auf die Prävention einer kutanen Dissemination, Schmerzdauer und Heilung der Hautläsionen statistisch signifikant überlegen [141]. Die heute empfohlene antivirale Standardtherapie bei Zoster umfasst die vier oral wirksamen Nucleosidanaloga Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin sowie Aciclovir zur parenteralen Therapie (Tabelle 14). In Übereinstimmung mit vorherigen Leitlinien [6], [142] empfiehlt die Expertengruppe die Initiierung einer antiviralen Systemtherapie für die in Tabelle 15 aufgelisteten Patientengruppen (Empfehlung #20, Tabelle 15). Aufgrund des relativ geringen Nebenwirkungsrisikos durch eine anti-

Tabelle 16: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #22

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#22	Bei Patienten mit Zoster und kompliziertem Verlauf oder Risiko für einen komplizierten Verlauf wird eine intravenöse antivirale Systemtherapie empfohlen. Dies beinhaltet folgende Patientengruppen: <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 17: 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% Stimm- enthaltung: Wutzler

Tabelle 18: 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%

rale Medikation sollte eine antivirale Systemtherapie auch bei Patienten mit geringem Risiko für Folgeerscheinungen oder komplizierte Verläufe in Betracht gezogen werden (Empfehlung #21, Tabelle 15).

Bei Patienten mit kompliziertem Zoster oder Risiko eines komplizierten Verlaufs wird konsensusbasiert die intravenöse Gabe von Aciclovir empfohlen (Empfehlung #22, Tabelle 16).

Faktoren, die für die Präferenz eines der oral anwendbaren antiviralen Medikamente entscheidend sind, wurden in Tabelle 17 (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 18).

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], [142] folgend, wird hier die Einleitung einer antiviralen Medikation zu einem späteren Zeitpunkt entsprechend der Auflistung in Empfehlung #25 (Tabelle 19) 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 [126] oder Zusatznutzen im Vergleich zur Standardtherapie [143]. 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.

5.1.2 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 20). 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 19: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #25 und #26

Empfehlung		Empfehlung	Konsens
#25	Es kann empfohlen werden, eine antivirale Therapie so früh wie möglich innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn einzuleiten. In folgenden Fällen kann die Einleitung einer antiviralen Systemtherapie auch zu einem späteren Zeitpunkt empfohlen werden: <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	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.* *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.	→	60%

Tabelle 20: 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% Stimm- enthaltung: Wutzler

Tabelle 21: Therapie-Empfehlungen bei Zoster; Empfehlung #28 und #29

Empfehlung		Literatur	Empfehlung	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 3x tgl. für 7–10 Tage)* gefolgt von einer oralen Aciclovir-Therapie (800 mg 5x tgl.) oder orales Valaciclovir (1000 mg 3x tgl.) für 3–4 Monate)* empfohlen. * mögliche nötige Dosisanpassung beachten	[144], [145], [207]	↑↑	100%
#29	Bei Patienten mit akuter retinaler Nekrose (als Komplikation eines Zoster ophthalmicus) können topische und systemische Kortikosteroide als ergänzende antiinflammatorische Therapie empfohlen werden.	[145], [146]	↑	100%

- **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 21). Die prologierte Behandlung wird zum Schutz des kontralateralen Auges empfohlen [144], [145]. 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 [145], [146]. Wir empfehlen die Anwendung topischer und systemischer Glukokortikoide als ergänzende antiinflammatorische Therapie (Tabelle 21). Vor-

Tabelle 22: 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.	[153], [158]	↑↑	100%

Tabelle 23: Therapie-Empfehlung bei Zoster; Empfehlung #31 und #32

Empfehlung		Literatur	Empfehlung	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.	[160], [161]	↑↑	100%

sicht 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 [147].

- **Zoster oticus:** Bei Zoster oticus mit Befall des N. facialis und/oder des N. vestibulocochlearis, Ohrenscherzen und Schwindel sollte die Therapiestrategie durch einen Hals-Nasen-Ohren-Arzt und Neurologen festgelegt werden [60]. Die Expertengruppe empfiehlt eine Kombinationstherapie aus intravenösem Aciclovir und Glukokortikoiden (Tabelle 22). 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 [57], [148], [149]. Glukokortikoide werden weiterhin als die beste Behandlungsmöglichkeit bei viraler Entzündung des N. facialis angesehen [150]. 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 [62], [151], [152]. Eine Kombinationstherapie ist effizienter hinsichtlich der Wiederherstellung der N.-facialis-Funktion nach Zoster oticus [153], [154], [155], [156] [157] und scheint eine bessere Prognose zu haben [158]. Hinsichtlich der Glukokortikoiddosierung wird auf die AWMF-Leitlinie „Idiopathische Fazialisparese (Bell's Palsy)“, S2k-Leitlinie, Reg.Nr. 030-013 verwiesen [159]. 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.
- **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 23). 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 [160], [161]. 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 23).

- **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 [78], [79]. Bei fehlenden Risikofaktoren wird keine antivirale Systemtherapie bei Kindern empfohlen (Tabelle 24). Die Initiierung einer antiviralen Systemtherapie im Kindesalter kann bei Vorliegen von Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf (Tabelle 7) erwogen werden, wenn der potentielle Therapienutzen das potentielle Therapierisiko überwiegt (Tabelle 24).
- **Therapieresistente/chronische Zosterläsionen:** Klinisch kann bei fehlendem Therapieansprechen nach 10- bis 21-tägiger Aciclovir-Gabe von einer resistenten VZV-Infektion gesprochen werden [106], [107]. Dies tritt insbesondere bei verrukösen VZV-Infektionen auf [67]. 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

Tabelle 24: 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 Tabelle 7) 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%

Tabelle 25: Empfehlung zur Schmerzunterscheidung bei Zoster; Empfehlung #35

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

Tabelle 26: Empfehlungen zur Schmerzbehandlung bei Zoster; Empfehlung #36 und #37

Empfehlung		Literatur	Empfehlung	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).	[168], [169]	↑↑	100%
#37	Zusätzliche Messinstrumente (Fragebögen) können bei ausgewählten Patienten, wie im Text beschrieben, empfohlen werden.	[168], [169]	↑	100%

Tabelle 27: Empfehlungen zur Schmerzbehandlung bei Zoster; Empfehlung #38

Empfehlung		Literatur	Empfehlung	Konsens
#38	Die Erhebung der Zufriedenheit des Patienten mit der Schmerzeinstellung kann empfohlen werden (NRS: 0 = nicht zufrieden bis 10 = sehr zufrieden).	[168], [169]	↑	100%

Gabe von Foscarnet beobachtet [106], [162]. Anekdotisch wird über Aciclovir-resistente VZV-Stämme berichtet, die auf Cidofovir ansprechen [163], [164], [165]. 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. [67] über chronische mukokutane Zosterläsionen.

5.2 Schmerzbehandlung

5.2.1 Einleitung

Charakteristischerweise treten bei Zoster in den betroffenen Dermatomen akute Schmerzen auf. Die Charakterisierung dieser Schmerzen ist entscheidend (Tabelle 25). 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 post-zosterische Neuralgie (PZN) bezeichnet. 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 [166], [167].

5.2.2 Erfassung der Schmerzintensität

Die Schmerzintensität sollte über eine validierte Bewertungsskala (z.B. Visuelle Analog Skala (VAS) oder Numerische Rating Skala (NRS)) erhoben werden [168], [169] (Tabelle 26). 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)) [168], [169] sowie der Lebensqualität (SF36 oder als Kurzform SF12) [168], [169] 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 27). Die Bewertungsinstrumente wurden kürzlich zur Erfas-

Tabelle 28: Empfehlungen zur Schmerzbehandlung bei Zoster; Empfehlung #39

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

sung des akuten postoperativen Schmerzes Europaweit validiert [170].

5.2.3 Behandlung des Zoster-assoziierten Schmerzes

Während es reichlich Literatur über die postzosterische Neuralgie gibt [76], [139], 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 28). Dabei sollte nicht vergessen werden, dass zum Teil die Neuroinflammation Ursache der schmerzhaften Empfindungen ist [171], [172].

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 [173]. Nach dem Wirkeintritt der Antiepileptika sollte eine Reduktion bisheriger Analgetika (zunächst der Opioide, danach der Nicht-Opioidalangetika) 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 (Tabelle 29, Tabelle 30) [174].

Die Wirkung von sowohl Pregabalin als auch Gabapentin für den neuropathischen Schmerz bei Zoster ist in Studien und Metaanalysen belegt worden [175], [176], [177], [178]. 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).

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 [179], [180], [181]. Amitriptylin, ein Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, ist zurzeit am besten untersucht und unterdrückt alle Schmerztypen: den brennenden Spontanschmerz, einschließende 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 [182]. 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 be-

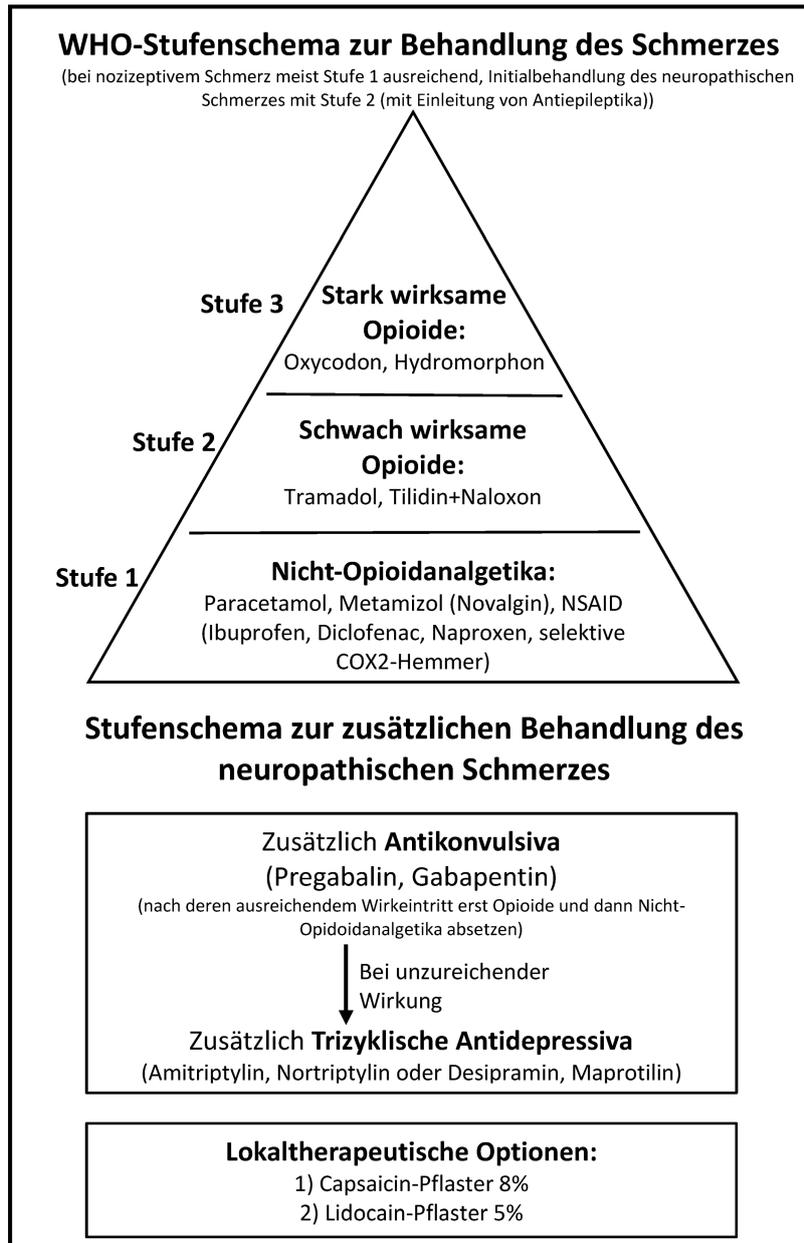


Abbildung 2: Schmerztherapie bei Zoster

Tabelle 29: Empfehlungen zur Schmerzbehandlung bei Zoster; Empfehlung #40 und #41

	Empfehlung	Literatur	Empfehlung	Konsens
#40	Eine analgetische Therapie des nozizeptiven Zoster-schmerzes entsprechend dem WHO-Schmerzstufenschema wird empfohlen (5.2.3). geringe Schmerzintensität: NSAIDs oder andere Nicht-Opioid-analgetika mittlere Schmerzintensität: Kombination von Nicht-Opioid-analgetika mit schwach wirksamen Opioiden starke Schmerzintensität: Kombination von Nicht-Opioid-analgetika mit stark wirksamen Opioiden	[6], [169], [212], [213]	↑↑	100%
#41	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) * 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.		↑↑	100%

Tabelle 30: 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%

Tabelle 31: 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%

Tabelle 32: Empfehlungen zur topischen Therapie bei Zoster; Empfehlung #46

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

steht 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 [183], [184]. 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) (Tabelle 30) [185].

In einem 2017 aktualisierten Cochrane Review [186], [187] (zu neuropathischem Schmerz und zu sogenannter postzosterischer Neuralgie) wurde in allen Studien eine Linderung des Schmerzes berichtet, einhergehend mit besserem Schlaf und besserer Lebensqualität [186], [187].

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 Appli-

kation eines Capsaicin-Pflasters deutlich reduzieren [188]. Eine intensive Aufklärung über diese nur vorübergehend auftretende Nebenwirkung ist deshalb von entscheidender Bedeutung.

Lidocain-5%-Pflaster bei postzosterischer Neuralgie [189] oder neuropathischem Schmerz allgemein kann entsprechend Cochrane Reviews [186] 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 31, Tabelle 32).

5.2.3.1 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 [30], [190]. Das individuelle Risiko für eine postzosterische Neuralgie kann mit etlichen prognostischen Faktoren, vorgeschlagen von Meister et al. [88], geschätzt werden:

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

Tabelle 33: Definition des nozizeptiven und neuropathischen Schmerzes

1. nozizeptiver Schmerz	2. neuropathischer Schmerz
<ul style="list-style-type: none"> • 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 [207] 	<ul style="list-style-type: none"> • akute Zosterneuralgie (axonale Virusausbreitung und Einwanderung von Immunzellen, konsekutive Entzündung und Degeneration der sensorischen Neurone [208]) • Schmerzen, die durch eine Verletzung oder Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems verursacht werden [207] <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Schmerzkrankung mit Schmerzsensibilisierung) <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • typisch ist eine Prodromalsymptomatik (Dermatomeschmerz, den Bläschen 2–28 Tage vorausgehend) <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • Unterscheidung vier verschiedener Schmerzformen, häufig in Kombination: <ol style="list-style-type: none"> 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 schmerzhaftige Berührungsempfindlichkeit) oder Hyperästhesien (übertriebene oder verlängerte Reaktion auf schmerzhaftige Stimuli) [209], [210].

Weitere Untersuchungen nennen Alter >50 Jahre und Schmerzen von der Stärke $\geq 4/10$ NRS [191] 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. [86] auch Raucher und Patienten mit Diabetes mellitus)
- ausgeprägten Hautbefall (z.B. >50 Bläschen) oder hämorrhagische Form [86], [192].

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 [191], nicht signifikant in einer prospektiven kontrollierten Studie (ebenfalls in Kombination mit Valaciclovir [193]); mindestens eine weitere Studie läuft zurzeit [194]. Die prophylaktische Gabe von Gabapentin kann bei akutem Zoster und Risikofaktoren für protopathischen Schmerz (Tabelle 33) erwogen werden (z.B. Alter >50 Jahre und eine der anderen oben genannten Umstände), möglichst gleich zu Beginn (innerhalb der ersten drei Tage nach Erscheinen der Hauteffloreszenzen) und zusätzlich zur antiviralen Therapie.

5.2.3.2 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 [195] (neun Studien, 1.645 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 [195].

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 [196]. Jedoch sollte hinzugefügt werden, dass die epidurale Nervenblockade nur in die geübte Hand von Anästhesiologen und/oder Schmerzspezialisten gehört.

Tabelle 34: 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 35: 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 5x 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%

5.3 Lokalthherapie

5.3.1 Generelle Aspekte

Studien und somit eine ausreichende Evidenz zur Empfehlung einer Lokalthherapie bei akutem Zoster liegen nicht vor, außer für Zoster ophthalmicus (siehe dort) oder für die Lokalthherapie neuropathischer Schmerzen, die unter 5.2.3 behandelt wird.

Eine klinisch relevante antivirale Wirkung der Lokalthherapie ist nicht zu erwarten, zumindest gibt es keine placebokontrollierten randomisierten Studien, welche die Wirksamkeit der Anwendung der Externa belegen (Tabelle 34). Ziele der Lokalthherapie sollten daher sein, sofern überhaupt erreichbar:

1. Förderung der Heilung (zum Beispiel durch Aufweichen und Lösen der Krusten)
2. Verhinderung einer bakteriellen Infektion
3. subjektive Linderung im akuten Stadium sowie
4. gezielte Schmerztherapie (siehe unter 5.2.3)

Eine Lokalthherapie 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, 6x 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 33) [197].

5.3.2 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-assoziierte Keratouveitis untersuchte, konnte zeigen, dass okuläre Symptome signifikant schneller rückläufig waren und Rezidive seltener in der Aciclovir-Gruppe auftraten [198]. In einer anderen Studie konnte in der Aciclovir-Gruppe eine verlängerte Abheilungszeit der okulären Entzündung im Vergleich zur Steroid-Gruppe gezeigt werden [199]. Konsensusbasiert empfiehlt die Expertengruppe die Anwendung von Aciclovir Augensalbe fünf Mal tgl. im betroffenen Auge (Tabelle 35), insbesondere bei Fällen mit VZV-assoziierte 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 35). 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 [200]. In Fällen mit

Tabelle 36: Darstellung relevanter Interessenkonflikte und des Umgangs mit selbigen

Name	Relevante Interessenkonflikte	Art des Interessenkonflikts	Betreff* (Handelsnamen)	Relevanz	Konsequenz
Doerr, Hans	Keine.				
Eisert, Lisa	Keine.				
Fickenschner, Helmut	Keine.				
Gross, Gerd	GSK	Beratertätigkeit, advisory board, Vortragstätigkeit, persönlich	Zostervakzine	Keine direkte Relevanz für Behandlung des akuten Zoster. Geringer Interessenkonflikt.	Keine
Knuf, Markus	Keine.				
Maier, Philip	Keine.				
Maschke, Matthias	Keine.				
Müller, Rainer	Keine.				
Nast, Alexander	Keine.				
Pleyer, Uwe	Keine.				
Schäfer, Michael	Keine.				
Sunderkötter, Cord	Keine.				
Von Kiedrowski, Ralph	Wurde nominiert, nahm aber an der weiteren Leitlinienerstellung nicht teil.				
Wutzler, Peter	GSK	Advisory board, persönlich, Autoren- oder Coautorenschaft, kein Honorar	Zostervakzine	Keine direkte Relevanz für Behandlung des akuten Zoster. Geringer Interessenkonflikt.	Keine
	Berlin-Chemie AG	Vortrags- oder Schulungstätigkeit, persönlich	Brivudin (Zostex)	Geringe Relevanz. Moderater Interessenkonflikt.	Stimmhaltung bei Empfehlungen #23 und #27

* Die Spalte „Betreff“ nennt Produkte (Handelsnamen), die in der Leitlinie diskutiert werden und von den in der Spalte „relevante Interessenkonflikte“ genannten Unternehmen produziert und/oder vermarktet werden. Folgende Kategorien an Interessenkonflikten wurden abgefragt: Berater- bzw. Gutachtertätigkeit, Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board), Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit, Bezahlte Autoren- oder Coautorenschaft, Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz), Indirekte Interessen, (hier u.a. Mitgliedschaften in Fachgesellschaften/Verbänden und/oder Forschungsschwerpunkte aufzuführen).

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.

Anmerkungen

Autorenschaft

Gerd Gross und Lisa Eisert teilen sich die Erstautorenschaft.

Interessenkonflikte

Umgang mit Interessenkonflikten siehe Tabelle 36.

Literatur

1. Werner RN, Nikkels AF, Marinović B, Schäfer M, Czarnecka-Operacz M, Agius AM, Bata-Csörgő Z, Breuer J, Girolomoni G, Gross GE, Langan S, Lapid-Gortzak R, Lesser TH, Pleyer U, Sellner J, Verjans GM, Wutzler P, Dressler C, Erdmann R, Rosumeck S, Nast A. 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jan;31(1):9-19. DOI: 10.1111/jdv.13995
2. Werner RN, Nikkels AF, Marinović B, Schäfer M, Czarnecka-Operacz M, Agius AM, Bata-Csörgő Z, Breuer J, Girolomoni G, Gross GE, Langan S, Lapid-Gortzak R, Lesser TH, Pleyer U, Sellner J, Verjans GM, Wutzler P, Dressler C, Erdmann R, Rosumeck S, Nast A. 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jan;31(1):20-29. DOI: 10.1111/jdv.13957
3. Head H, Campbell AW, Kennedy PG. The pathology of Herpes Zoster and its bearing on sensory localisation. *Rev Med Virol*. 1997 Sep;7(3):131-143. DOI: 10.1002/(sici)1099-1654(199709)7:3<131::aid-rmv198>3.0.co;2-7
4. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014 Jun;4(6):e004833. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-004833
5. Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O. Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis*. 2011 Jun;11:173. DOI: 10.1186/1471-2334-11-173
6. Gross G, Schöfer H, Wassilew S, Friese K, Timm A, Guthoff R, Pau HW, Malin JP, Wutzler P, Doerr HW. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). *J Clin Virol*. 2003 Apr;26(3):277-89; discussion 291-3. DOI: 10.1016/s1386-6532(03)00005-2
7. Franco-Paredes C, Bellehumeur T, Merchant A, Sanghi P, DiazGranados C, Rimland D. Aseptic meningitis and optic neuritis preceding varicella-zoster progressive outer retinal necrosis in a patient with AIDS. *AIDS*. 2002 May;16(7):1045-9. DOI: 10.1097/00002030-200205030-00011
8. Cohen PR, Beltrani VP, Grossman ME. Disseminated herpes zoster in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 1988 Jun;84(6):1076-80. DOI: 10.1016/0002-9343(88)90315-4
9. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3443-8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.562017
10. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2009 Aug;8(8):731-40. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70134-6
11. World Health Organization. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014 Jun;89(25):265-87.
12. Schiffner-Rohe J, Jow S, Lilie HM, Köster I, Schubert I. Herpes zoster in Deutschland. Eine retrospektive Analyse von GKV-Daten [Herpes zoster in Germany. A retrospective analyse of SHL data]. *MMW Fortschr Med*. 2010 Jan;151 Suppl 4:193-7.
13. Hillebrand K, Bricout H, Schulze-Rath R, Schink T, Garbe E. Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005-2009. *J Infect*. 2015 Feb;70(2):178-86. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.08.018
14. Hope-Simpson RE. The Nature of Herpes Zoster: A Long-term Study and a New Hypothesis. *Proc R Soc Med*. 1965 Jan;58:9-20.
15. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, Chan IS, Choo P, Levin MJ, Johnson G, Bauer M, Williams HM, Kaplan KM, Guess HA, Oxman MN. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain*. 2004 Aug;5(6):344-56. DOI: 10.1016/j.jpain.2004.06.001
16. Gilden D, White T, Khmeleva N, Heintzman A, Choe A, Boyer PJ, Grose C, Carpenter JE, Rempel A, Bos N, Kandasamy B, Lear-Kaul K, Holmes DB, Bennett JL, Cohrs RJ, Mahalingam R, Mandava N, Eberhart CG, Bockelman B, Poppiti RJ, Tamhankar MA, Fogt F, Amato M, Wood E, Durairaj V, Rasmussen S, Petursdottir V, Pollak L, Mendlovic S, Chatelain D, Keyvani K, Brueck W, Nagel MA. Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patients with giant cell arteritis. *Neurology*. 2015 May;84(19):1948-55. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001409
17. Ständige Impfkommision. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid Bull*. 2018;(34):335-82. DOI: 10.17886/EpiBull-2018-042.5
18. Ständige Impfkommision. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid Bull*. 2017;(34):333-80. DOI: 10.17886/EpiBull-2017-044.1
19. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Díez-Domingo J, Hwang SJ, Levin MJ, McElhaney JE, Poder A, Puig-Barberà J, Vesikari T, Watanabe D, Weckx L, Zahaf T, Heineman TC; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015 May;372(22):2087-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1501184
20. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J, Godeaux O, Levin MJ, McElhaney JE, Puig-Barberà J, Vanden Abeele C, Vesikari T, Watanabe D, Zahaf T, Ahonen A, Athan E, Barba-Gomez JF, Campora L, de Looze F, Downey HJ, Ghesquiere W, Gorfinkel I, Korhonen T, Leung E, McNeil SA, Oostvogels L, Rombo L, Smetana J, Weckx L, Yeo W, Heineman TC; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016 Sep;375(11):1019-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1603800
21. Chlibek R, Pauksens K, Rombo L, van Rijckevorsel G, Richardus JH, Plassmann G, Schwarz TF, Catteau G, Lal H, Heineman TC. Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. *Vaccine*. 2016 Feb;34(6):863-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.09.073
22. Europarat. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec(2001)13 des Europarates und erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Köln: Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung. Nov 2002 [cited 2015 Oct 02]. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/europaratmethdt.pdf>
23. Muche-Borowski C, Kopp I. Medizinische und rechtliche Verbindlichkeit von Leitlinien. *Z Herz Thorax Gefasschir*. 2015;2(29):116-20. DOI: 10.1007/s00398-015-1142-y
24. Meister W, Neiss A, Gross G, Doerr H, Höbel W, Malin J, von Essen J, Reimann B, Witke C, Wutzler P. Demography, symptomatology, and course of disease in ambulatory zoster patients. A physician-based survey in Germany. *Intervirology*. 1998;41(6):272-7. DOI: 10.1159/000024949

25. Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)*. 1982 Sep;61(5):310-6. DOI: 10.1097/00005792-198209000-00003
26. Volpi A, Gross G, Hercogova J, Johnson RW. Current management of herpes zoster: the European view. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(5):317-25. DOI: 10.2165/00128071-200506050-00005
27. Zerngast WW, Paauw DS, O'Connor KM. Varicella zoster with extended prodrome: a case series. *Am J Med*. 2013 Apr;126(4):359-61. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.09.009
28. Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, Franco E, Gaillat J, Clara JG, Labetoulle M, Michel JP, Naldi L, Sanmarti LS, Weinke T. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines*. 2015 Jul;3(4):109-20. DOI: 10.1177/2051013615599151
29. Dworkin RH, Portenoy RK. Proposed classification of herpes zoster pain. *Lancet*. 1994 Jun;343(8913):1648. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)93106-2
30. Schutzer-Weissmann J, Farquhar-Smith P. Post-herpetic neuralgia – a review of current management and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Nov;18(16):1739-50. DOI: 10.1080/14656566.2017.1392508
31. Pedrosa A, Cruz MJ, Mota A, Baudrier T, Azevedo F. Herpes zoster multiplex and bilateral in an immunocompetent child. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Feb;34(2):225-6. DOI: 10.1097/INF.0000000000000528
32. Sauerbrei A, Eichhorn U, Schacke M, Wutzler P. Laboratory diagnosis of herpes zoster. *J Clin Virol*. 1999 Sep;14(1):31-6. DOI: 10.1016/s1386-6532(99)00042-6
33. Wilson DA, Yen-Lieberman B, Schindler S, Asamoto K, Schold JD, Procop GW. Should varicella-zoster virus culture be eliminated? A comparison of direct immunofluorescence antigen detection, culture, and PCR, with a historical review. *J Clin Microbiol*. 2012 Dec;50(12):4120-2. DOI: 10.1128/JCM.06753-11
34. Aberle SW, Aberle JH, Steininger C, Puchhammer-Stöckl E. Quantitative real time PCR detection of Varicella-zoster virus DNA in cerebrospinal fluid in patients with neurological disease. *Med Microbiol Immunol*. 2005 Jan;194(1-2):7-12. DOI: 10.1007/s00430-003-0202-1
35. Knox CM, Chandler D, Short GA, Margolis TP. Polymerase chain reaction-based assays of vitreous samples for the diagnosis of viral retinitis. Use in diagnostic dilemmas. *Ophthalmology*. 1998 Jan;105(1):37-44; discussion 44-5. DOI: 10.1016/s0161-6420(98)71127-2
36. Persson A, Bergström T, Lindh M, Namvar L, Studahl M. Varicella-zoster virus CNS disease—viral load, clinical manifestations and sequels. *J Clin Virol*. 2009 Nov;46(3):249-53. DOI: 10.1016/j.jcv.2009.07.014
37. Quinlivan ML, Ayres KL, Kelly PJ, Parker SP, Scott FT, Johnson RW, Maple C, Breuer J. Persistence of varicella-zoster virus viraemia in patients with herpes zoster. *J Clin Virol*. 2011 Feb;50(2):130-5. DOI: 10.1016/j.jcv.2010.10.014
38. Coffin SE, Hodinka RL. Utility of direct immunofluorescence and virus culture for detection of varicella-zoster virus in skin lesions. *J Clin Microbiol*. 1995 Oct;33(10):2792-5.
39. Dahl H, Marcoccia J, Linde A. Antigen detection: the method of choice in comparison with virus isolation and serology for laboratory diagnosis of herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Microbiol*. 1997 Feb;35(2):347-9.
40. Ludwig B, Buxbaum S, Doerr HW. Laboratory confirmation of herpes zoster. In: Gross G, Doerr HW, editors. *Herpes Zoster Recent Aspects of Diagnosis and Control*. Basel: Karger; 2006. (Monographs in Virology; 26). p. 13-9. DOI: 10.1159/000096255
41. Doerr HW, Rentschler M, Scheifler G. Serologic detection of active infections with human herpes viruses (CMV, EBV, HSV, VZV): diagnostic potential of IgA class and IgG subclass-specific antibodies. *Infection*. 1987 Mar-Apr;15(2):93-8. DOI: 10.1007/bf01650204
42. van Loon AM, van der Logt JT, Heessen FW, Heeren MC, Zoll J. Antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assays that use enzyme-labelled antigen for detection of virus-specific immunoglobulin M, A and G in patients with varicella or herpes zoster. *Epidemiol Infect*. 1992 Feb;108(1):165-74. DOI: 10.1017/s095026880004961x
43. Pleyer U, Metzner S, Hofmann J. Diagnostik und Differenzialdiagnostik bei akuter retinaler Nekrose [Diagnostics and differential diagnosis of acute retinal necrosis]. *Ophthalmologe*. 2009 Dec;106(12):1074-82. DOI: 10.1007/s00347-009-2049-3
44. Tugal-Tutkun I, Cimino L, Akova YA. Review for Disease of the Year: Varicella Zoster Virus-Induced Anterior Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(2):171-7. DOI: 10.1080/09273948.2017.1383447
45. Tan TY, Zou H, Ong DC, Ker KJ, Chio MT, Teo RY, Koh MJ. Development and clinical validation of a multiplex real-time PCR assay for herpes simplex and varicella zoster virus. *Diagn Mol Pathol*. 2013 Dec;22(4):245-8. DOI: 10.1097/PDM.0b013e3182914291
46. Folkers E, Vreeswijk J, Oranje AP, Duivenvoorden JN. Rapid diagnosis in varicella and herpes zoster: re-evaluation of direct smear (Tzanck test) and electron microscopy including colloidal gold immuno-electron microscopy in comparison with virus isolation. *Br J Dermatol*. 1989 Sep;121(3):287-96. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1989.tb01421.x
47. Nahass GT, Goldstein BA, Zhu WY, Serfling U, Penneys NS, Leonardi CL. Comparison of Tzanck smear, viral culture, and DNA diagnostic methods in detection of herpes simplex and varicella-zoster infection. *JAMA*. 1992 Nov;268(18):2541-4.
48. Schmidt-Chanasit J, Blyemehl K, Rabenau HF, Ulrich RG, Cinatl J Jr, Doerr HW. In vitro replication of varicella-zoster virus in human retinal pigment epithelial cells. *J Clin Microbiol*. 2008 Jun;46(6):2122-4. DOI: 10.1128/JCM.00122-08
49. Schirm J, Meulenber JJ, Pastoor GW, van Voorst Vader PC, Schröder FP. Rapid detection of varicella-zoster virus in clinical specimens using monoclonal antibodies on shell vials and smears. *J Med Virol*. 1989 May;28(1):1-6. DOI: 10.1002/jmv.1890280102
50. Szeto SK, Chan TC, Wong RL, Ng AL, Li EY, Jhanji V. Prevalence of Ocular Manifestations and Visual Outcomes in Patients With Herpes Zoster Ophthalmicus. *Cornea*. 2017 Mar;36(3):338-42. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001046
51. Kaufman SC. Anterior segment complications of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology*. 2008 Feb;115(2 Suppl):S24-32. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.10.010
52. Yawn BP, Wollan PC, St Sauver JL, Butterfield LC. Herpes zoster eye complications: rates and trends. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jun;88(6):562-70. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.03.014
53. Borkar DS, Tham VM, Esterberg E, Ray KJ, Vinoya AC, Parker JV, Uchida A, Acharya NR. Incidence of herpes zoster ophthalmicus: results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *Ophthalmology*. 2013 Mar;120(3):451-6. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.09.007
54. Johnson JL, Amzat R, Martin N. Herpes Zoster Ophthalmicus. *Prim Care*. 2015 Sep;42(3):285-303. DOI: 10.1016/j.pop.2015.05.007

55. Kido S, Sugita S, Horie S, Miyana M, Miyata K, Shimizu N, Morio T, Mochizuki M. Association of varicella zoster virus load in the aqueous humor with clinical manifestations of anterior uveitis in herpes zoster ophthalmicus and zoster sine herpete. *Br J Ophthalmol*. 2008 Apr;92(4):505-8. DOI: 10.1136/bjo.2007.125773
56. Robert PY, Liekfeld A, Metzner S, Ranger-Rogez S, Adenis JP, Denis F, Hartmann C, Pleyer U. Specific antibody production in herpes keratitis: intraocular inflammation and corneal neovascularisation as predicting factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Feb;244(2):210-5. DOI: 10.1007/s00417-005-0014-7
57. Dickins JR, Smith JT, Graham SS. Herpes zoster oticus: treatment with intravenous acyclovir. *Laryngoscope*. 1988 Jul;98(7):776-9. DOI: 10.1288/00005537-198807000-00019
58. Wagner G, Klinge H, Sachse MM. Ramsay Hunt syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012 Apr;10(4):238-44. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2012.07894.x
59. Walther LE, Prosowsky K, Walther A, Gudziol H. Untersuchungen zum Zoster oticus [Herpes zoster oticus: symptom constellation and serological diagnosis]. *Laryngorhinootologie*. 2004 Jun;83(6):355-62. DOI: 10.1055/s-2004-814105
60. Pau HW. (Herpes) Zoster Oticus. In: Gross G, Doerr HW, editors. *Monographs in Virology: Herpes Zoster Recent Aspects of Diagnosis and Control*. Basel: Karger; 2006. (Monographs in Virology; 26). p. 47-57. DOI: 10.1159/000096258
61. Chodkiewicz HM, Cohen PR, Robinson FW, Rae ML. Ramsay Hunt syndrome revisited. *Cutis*. 2013 Apr;91(4):181-4.
62. Sweeney CJ, Gildea DH. Ramsay Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Aug;71(2):149-54. DOI: 10.1136/jnnp.71.2.149
63. Shin DH, Kim BR, Shin JE, Kim CH. Clinical manifestations in patients with herpes zoster oticus. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Jul;273(7):1739-43. DOI: 10.1007/s00405-015-3756-9
64. Hadar T, Tovi F, Sidi J, Sarov B, Sarov I. Detection of specific IgA antibodies to varicella zoster virus in serum of patients with Ramsay Hunt syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990 Jun;99(6 Pt 1):461-5. DOI: 10.1177/000348949009900609
65. Ikeda M, Hiroshige K, Abiko Y, Onoda K. Impaired specific cellular immunity to the varicella-zoster virus in patients with herpes zoster oticus. *J Laryngol Otol*. 1996 Oct;110(10):918-21. DOI: 10.1017/s0022215100135352
66. Furuta Y, Fukuda S, Suzuki S, Takasu T, Inuyama Y, Nagashima K. Detection of varicella-zoster virus DNA in patients with acute peripheral facial palsy by the polymerase chain reaction, and its use for early diagnosis of zoster sine herpete. *J Med Virol*. 1997 Jul;52(3):316-9.
67. Wauters O, Lebas E, Nikkels AF. Chronic mucocutaneous herpes simplex virus and varicella zoster virus infections. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jun;66(6):e217-27. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.07.011
68. Nikkels AF, Sadzot-Delvaux C, Rentier B, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Low-productive alpha-herpesviridae infection in chronic lichenoid dermatoses. *Dermatology (Basel)*. 1998;196(4):442-6. DOI: 10.1159/000017944
69. Muraki R, Iwasaki T, Sata T, Sato Y, Kurata T. Hair follicle involvement in herpes zoster: pathway of viral spread from ganglia to skin. *Virchows Arch*. 1996 Jul;428(4-5):275-80. DOI: 10.1007/bf00196701
70. Nikkels AF, Piérard GE. Necrotizing varicella zoster virus folliculitis. *Eur J Dermatol*. 2003 Nov-Dec;13(6):587-9.
71. Nikkels AF, Piérard GE. Are granulomatous reactions in old zoster lesions due to an immune response to varicella zoster virus envelope glucoproteins? *Clin Exp Dermatol*. 1998 Sep;23(5):237-8. DOI: 10.1046/j.1365-2230.1998.00364.x
72. Chiang F, Panyaping T, Tedesqui G, Sossa D, Costa Leite C, Castillo M. Varicella zoster CNS vascular complications. A report of four cases and literature review. *Neuroradiol J*. 2014 Jun;27(3):327-33. DOI: 10.15274/NRJ-2014-10037
73. Gildea D, Nagel M. Varicella Zoster Virus in Temporal Arteries of Patients With Giant Cell Arteritis. *J Infect Dis*. 2015 Jul;212 Suppl 1:S37-9. DOI: 10.1093/infdis/jiu542
74. Gildea DH, Mahalingam R, Cohrs RJ, Kleinschmidt-DeMasters BK, Forghani B. The protean manifestations of varicella-zoster virus vasculopathy. *J Neurovirol*. 2002 Dec;8 Suppl 2:75-9. DOI: 10.1080/13550280290167902
75. Grahn A, Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system – Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect*. 2015 Sep;71(3):281-93. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.06.004
76. Nagel MA, Forghani B, Mahalingam R, Wellish MC, Cohrs RJ, Russman AN, Katzan I, Lin R, Gardner CJ, Gildea DH. The value of detecting anti-VZV IgG antibody in CSF to diagnose VZV vasculopathy. *Neurology*. 2007 Mar;68(13):1069-73. DOI: 10.1212/01.wnl.0000258549.13334.16
77. Sunderkötter C, Becker K, Kutzner H, Meyer T, Blödmann-Schlicht N, Reischl U, Nenoff P, Geißdörfer W, Gräser Y, Herrmann M, Kühn J, Bogdan C. Molekulare Diagnostik von Hautinfektionen am Paraffinmaterial - Übersicht und interdisziplinärer Konsensus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018 Feb;16(2):139-48. DOI: 10.1111/ddg.13438_g
78. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ 3rd, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics*. 1985 Oct;76(4):512-7.
79. Petursson G, Helgason S, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Herpes zoster in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Oct;17(10):905-8. DOI: 10.1097/00006454-199810000-00011
80. Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Piérard GE. Revisiting childhood herpes zoster. *Pediatr Dermatol*. 2004 Jan-Feb;21(1):18-23. DOI: 10.1111/j.0736-8046.2004.21104.x
81. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc*. 2011 Feb;86(2):88-93. DOI: 10.4065/mcp.2010.0618
82. Shiraki K, Toyama N, Daikoku T, Yajima M; Miyazaki Dermatologist Society. Herpes Zoster and Recurrent Herpes Zoster. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):ofx007. DOI: 10.1093/ofid/ofx007
83. Pierson JC. Reluctance regarding recurrent herpes zoster. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct;76(4):e143. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.12.042
84. Tran KD, Falcone MM, Choi DS, Goldhardt R, Karp CL, Davis JL, Galor A. Epidemiology of Herpes Zoster Ophthalmicus: Recurrence and Chronicity. *Ophthalmology*. 2016 Oct;123(7):1469-75. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.03.005
85. Ha JW, Lee JY, Her Y, Kim CW, Kim SS. Frequency of Herpes Zoster Recurrence in Central District of Korea. *Ann Dermatol*. 2017 Oct;29(5):602-7. DOI: 10.5021/ad.2017.29.5.602
86. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Farmer R, Bhaskaran K, Langan SM. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. *Pain*. 2016 Jan;157(1):30-54. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000307
87. Ghaznawi N, Virdi A, Dayan A, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ. Herpes zoster ophthalmicus: comparison of disease in patients 60 years and older versus younger than 60 years. *Ophthalmology*. 2011 Nov;118(11):2242-50. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.04.002

88. Meister W, Neiss A, Gross G, Doerr HW, Höbel W, Malin JP, von Essen J, Reimann BY, Witke C, Wutzler P. A prognostic score for postherpetic neuralgia in ambulatory patients. *Infection*. 1998 Nov-Dec;26(6):359-63. DOI: 10.1007/bf02770836
89. Nikkels AF, Delvenne P, Sadzot-Delvaux C, Debrus S, Piette J, Rentier B, Lipcsei G, Quatresooz P, Piérard GE. Distribution of varicella zoster virus and herpes simplex virus in disseminated fatal infections. *J Clin Pathol*. 1996 Mar;49(3):243-8. DOI: 10.1136/jcp.49.3.243
90. Volpi A. Severe complications of herpes zoster. *Herpes*. 2007 Sep;14 Suppl 2:35-9.
91. Jemsek J, Greenberg SB, Taber L, Harvey D, Gershon A, Couch RB. Herpes zoster-associated encephalitis: clinicopathologic report of 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1983 Mar;62(2):81-97.
92. De La Blanchardiere A, Rozenberg F, Caumes E, Picard O, Lionnet F, Livartowski J, Coste J, Sicard D, Lebon P, Salmon-Céron D. Neurological complications of varicella-zoster virus infection in adults with human immunodeficiency virus infection. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(3):263-9. DOI: 10.1080/00365540050165893
93. Hughes BA, Kimmel DW, Aksamit AJ. Herpes zoster-associated meningoencephalitis in patients with systemic cancer. *Mayo Clin Proc*. 1993 Jul;68(7):652-5. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)60600-4
94. El Hayderi L, Bontems S, Nikkels-Tassoudji N, Arrese JE, Seidel L, Meex C, Nikkels AF. Satellite lesions accompanying herpes zoster: a new prognostic sign for high-risk zoster. *Br J Dermatol*. 2015 Jun;172(6):1530-4. DOI: 10.1111/bjd.13643
95. Nagasako EM, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Rash severity in herpes zoster: correlates and relationship to postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jun;46(6):834-9. DOI: 10.1067/mjd.2002.120924
96. Haanpää M, Dastidar P, Weinberg A, Levin M, Miettinen A, Lapinlampi A, Laippala P, Nurmikko T. CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster. *Neurology*. 1998 Nov;51(5):1405-11. DOI: 10.1212/wnl.51.5.1405
97. Gershon AA, Breuer J, Cohen JL, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, Grose C, Hambleton S, Kennedy PG, Oxman MN, Seward JF, Yamanishi K. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 07;1:15016. DOI: 10.1038/nrdp.2015.16
98. Schmidt H, Heimann B, Djukic M, Mazurek C, Fels C, Wallesch CW, Nau R. Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. *Brain*. 2006 Feb;129(Pt 2):333-45. DOI: 10.1093/brain/awh711
99. Nagel MA, Gilden D. Update on varicella zoster virus vasculopathy. *Curr Infect Dis Rep*. 2014 Jun;16(6):407. DOI: 10.1007/s11908-014-0407-z
100. Naveen KN, Tophakane RS, Hanumanthayya K, Pv B, Pai VV. A study of HIV seropositivity with various clinical manifestation of herpes zoster among patients from Karnataka, India. *Dermatol Online J*. 2011 Dec;17(12):3.
101. Sharvadze L, Tsertsvadze T, Gochitashvili N, Stvilia K, Dolmazashvili E. Hiv prevalence among high risk behavior group persons with herpes zoster infection. *Georgian Med News*. 2006 Mar;(132):60-4.
102. Sullivan AK, Raben D, Reekie J, Rayment M, Mocroft A, Esser S, Leon A, Begovac J, Brinkman K, Zangerle R, Grzeszczuk A, Vassilenko A, Hadziosmanovic V, Krasnov M, Sönnernborg A, Clumeck N, Gatell J, Gazzard B, Monforte Ad, Rockstroh J, Lundgren JD. Feasibility and effectiveness of indicator condition-guided testing for HIV: results from HIDES I (HIV indicator diseases across Europe study). *PLoS ONE*. 2013;8(1):e52845. DOI: 10.1371/journal.pone.0052845
103. Schöfer H. Herpes zoster in the immunocompromised host. In: Gross G, Doerr HW, editors. *Monographs in Virology: Herpes Zoster Recent Aspects of Diagnosis and Control*. Basel: Karger; 2006. (Monographs in Virology; 26). p. 93-106. DOI: 10.1159/000096263
104. Wang YP, Liu CJ, Hu YW, Chen TJ, Lin YT, Fung CP. Risk of cancer among patients with herpes zoster infection: a population-based study. *CMAJ*. 2012 Oct;184(15):E804-9. DOI: 10.1503/cmaj.120518
105. Cotton SJ, Belcher J, Rose P, K Jagadeesan S, Neal RD. The risk of a subsequent cancer diagnosis after herpes zoster infection: primary care database study. *Br J Cancer*. 2013 Feb;108(3):721-6. DOI: 10.1038/bjc.2013.13
106. Safrin S, Berger TG, Gilson I, Wolfe PR, Wofsy CB, Mills J, Biron KK. Foscarnet therapy in five patients with AIDS and acyclovir-resistant varicella-zoster virus infection. *Ann Intern Med*. 1991 Jul;115(1):19-21. DOI: 10.7326/0003-4819-115-1-19
107. Saint-Léger E, Caumes E, Breton G, Douard D, Saiag P, Huraux JM, Bricaire F, Agut H, Fillet AM. Clinical and virologic characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from 11 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2001 Dec;33(12):2061-7. DOI: 10.1086/324503
108. van der Beek MT, Vermont CL, Bredius RG, Marijt EW, van der Blij-de Brouwer CS, Kroes AC, Claas EC, Vossen AC. Persistence and antiviral resistance of varicella zoster virus in hematological patients. *Clin Infect Dis*. 2013 Feb;56(3):335-43. DOI: 10.1093/cid/cis879
109. Umezawa Y, Kakihana K, Oshikawa G, Kobayashi T, Doki N, Sakamaki H, Ohashi K. Clinical features and risk factors for developing varicella zoster virus dissemination following hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2014 Apr;16(2):195-202. DOI: 10.1111/tid.12181
110. Piret J, Boivin G. Antiviral resistance in herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections: diagnosis and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2016 12;29(6):654-62. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000288
111. Sauerbrei A, Taut J, Zell R, Wutzler P. Resistance testing of clinical varicella-zoster virus strains. *Antiviral Res*. 2011 Jun;90(3):242-7. DOI: 10.1016/j.antiviral.2011.04.005
112. Brunnemann AK, Bohn-Wippert K, Zell R, Henke A, Walther M, Braum O, Maschkowitz G, Fickenscher H, Sauerbrei A, Krumbholz A. Drug resistance of clinical varicella-zoster virus strains confirmed by recombinant thymidine kinase expression and by targeted resistance mutagenesis of a cloned wild-type isolate. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 May;59(5):2726-34. DOI: 10.1128/AAC.05115-14
113. Boivin G, Edelman CK, Pedneault L, Talarico CL, Biron KK, Balfour HH Jr. Phenotypic and genotypic characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from persons with AIDS. *J Infect Dis*. 1994 Jul;170(1):68-75. DOI: 10.1093/infdis/170.1.68
114. Sauerbrei A, Eichhorn U, Gawellek S, Egerer R, Schacke M, Wutzler P. Molecular characterisation of varicella-zoster virus strains in Germany and differentiation from the Oka vaccine strain. *J Med Virol*. 2003 Oct;71(2):313-9. DOI: 10.1002/jmv.10485
115. Schmidt-Chanasit J, Stürmer M, Hahn A, Schäd SG, Gross G, Ulrich RG, Heckel G, Doerr HW. Novel approach for genotyping varicella-zoster virus strains from Germany. *J Clin Microbiol*. 2007 Nov;45(11):3540-5. DOI: 10.1128/JCM.00979-07
116. Gershon AA, Gershon MD. Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Oct;26(4):728-43. DOI: 10.1128/CMR.00052-13

117. Robert-Koch-Institut. RKI-Ratgeber: Windpocken (Varizellen), Gürtelrose (Herpes zoster). 2018. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Varizellen.html
118. Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW Jr, Tyring S, Mertz GJ, Pappas PG, Schlepner CJ, Hayden F, Wolf J, Soong SJ. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *Ann Intern Med.* 1996 Sep;125(5):376-83. DOI: 10.7326/0003-4819-125-5-199609010-00004
119. Gross GE. Herpes zoster – general aspects of therapy. In: Gross G, Doerr HW, editors. *Monographs in Virology: Herpes Zoster Recent Aspects of Diagnosis and Control.* Basel: Karger; 2006. (Monographs in Virology; 26). p. 117-22. DOI: 10.1159/000096265
120. Huff JC, Bean B, Balfour HH Jr, Laskin OL, Connor JD, Corey L, Bryson YJ, McGuirt P. Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am J Med.* 1988 Aug;85(2A):84-9.
121. McKendrick MW, McGill JI, White JE, Wood MJ. Oral acyclovir in acute herpes zoster. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Dec;293(6561):1529-32. DOI: 10.1136/bmj.293.6561.1529
122. Morton P, Thomson AN. Oral acyclovir in the treatment of herpes zoster in general practice. *N Z Med J.* 1989 Mar;102(863):93-5.
123. Wood MJ, Ogan PH, McKendrick MW, Care CD, McGill JI, Webb EM. Efficacy of oral acyclovir treatment of acute herpes zoster. *Am J Med.* 1988 Aug;85(2A):79-83.
124. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, Cunningham A, Marley J, Heng M, Jones T, Rea T, Boon R, Saltzman R. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. *Ann Intern Med.* 1995 Jul;123(2):89-96. DOI: 10.7326/0003-4819-123-2-199507150-00002
125. Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis.* 1996 Feb;22(2):341-7. DOI: 10.1093/clinids/22.2.341
126. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Jul;39(7):1546-53. DOI: 10.1128/aac.39.7.1546
127. Lin WR, Lin HH, Lee SS, Tsai HC, Huang CK, Wann SR, Chen YS, Chiang SC, Yen MY, Liu YC. Comparative study of the efficacy and safety of valaciclovir versus acyclovir in the treatment of herpes zoster. *J Microbiol Immunol Infect.* 2001 Jun;34(2):138-42.
128. Shafraan SD, Tyring SK, Ashton R, Decroix J, Forszpaniak C, Wade A, Paulet C, Candaele D. Once, twice, or three times daily famciclovir compared with aciclovir for the oral treatment of herpes zoster in immunocompetent adults: a randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *J Clin Virol.* 2004 Apr;29(4):248-53. DOI: 10.1016/S1386-6532(03)00164-1
129. Shen MC, Lin HH, Lee SS, Chen YS, Chiang PC, Liu YC. Double-blind, randomized, acyclovir-controlled, parallel-group trial comparing the safety and efficacy of famciclovir and acyclovir in patients with uncomplicated herpes zoster. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004 Apr;37(2):75-81.
130. Wassilew SW, Wutzler P; Brividdin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study. *Antiviral Res.* 2003 Jun;59(1):49-56. DOI: 10.1016/S0166-3542(03)00065-2
131. Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, Anderson WC, Crooks RJ. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valaciclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med.* 2000 Sep-Oct;9(9):863-9. DOI: 10.1001/archfami.9.9.863
132. Degreef H; Famciclovir Herpes Zoster Clinical Study Group. Famciclovir, a new oral antiherpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents.* 1994;4(4):241-6. DOI: 10.1016/0924-8579(94)90024-8
133. Ono F, Yasumoto S, Furumura M, Hamada T, Ishii N, Gyotoku T, Higuchi M, Inokuchi K, Jyo K, Koga H, Komai A, Maruta K, Mashiko T, Mihara T, Miyahara H, Miyasato M, Muto K, Nagase K, Nagata M, Sakihama H, Tanahashi T, Ueda A, Yamakawa K, Ohata C, Dainichi T, Tsuruta D, Hashimoto T. Comparison between famciclovir and valaciclovir for acute pain in adult Japanese immunocompetent patients with herpes zoster. *J Dermatol.* 2012 Nov;39(11):902-8. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2012.01584.x
134. Chen N, Li Q, Yang J, Zhou M, Zhou D, He L. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb;(2):CD006866. DOI: 10.1002/14651858.CD006866.pub3
135. Wassilew SW, Wutzler P; Brividdin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. *Antiviral Res.* 2003 Jun;59(1):57-60. DOI: 10.1016/S0166-3542(03)00064-0
136. Wassilew S; Collaborative Brivudin PHN Study Group. Brivudin compared with famciclovir in the treatment of herpes zoster: effects in acute disease and chronic pain in immunocompetent patients. A randomized, double-blind, multinational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005 Jan;19(1):47-55. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2004.01119.x
137. Colin J, Prisant O, Cochener B, Lescale O, Rolland B, Hoang-Xuan T. Comparison of the efficacy and safety of valaciclovir and acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology.* 2000 Aug;107(8):1507-11. DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00222-0
138. Tyring S, Engst R, Corriveau C, Robillard N, Trottier S, Van Slycken S, Crann RA, Locke LA, Saltzman R, Palestine AG; Collaborative Famciclovir Ophthalmic Zoster Research Group. Famciclovir for ophthalmic zoster: a randomised aciclovir controlled study. *Br J Ophthalmol.* 2001 May;85(5):576-81. DOI: 10.1136/bjo.85.5.576
139. Balfour HH Jr, Bean B, Laskin OL, Ambinder RF, Meyers JD, Wade JC, Zaia JA, Aeppli D, Kirk LE, Segreti AC, Keeney RE. Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. *N Engl J Med.* 1983 Jun;308(24):1448-53. DOI: 10.1056/NEJM198306163082404
140. Wutzler P, De Clercq E, Wutke K, Färber I. Oral brivudin vs. intravenous acyclovir in the treatment of herpes zoster in immunocompromised patients: a randomized double-blind trial. *J Med Virol.* 1995 Jul;46(3):252-7. DOI: 10.1002/jmv.1890460315
141. Shepp DH, Dandliker PS, Meyers JD. Treatment of varicella-zoster virus infection in severely immunocompromised patients. A randomized comparison of acyclovir and vidarabine. *N Engl J Med.* 1986 Jan;314(4):208-12. DOI: 10.1056/NEJM198601233140404
142. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, Betts RF, Gershon AA, Haanpaa ML, McKendrick MW, Nurmikko TJ, Oaklander AL, Oxman MN, Pavan-Langston D, Petersen KL, Rowbotham MC, Schmader KE, Stacey BR, Tyring SK, van Wijck AJ, Wallace MS, Wassilew SW, Whitley RJ. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007 Jan;44 Suppl 1:S1-26. DOI: 10.1086/510206

143. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med*. 1994 Mar;330(13):896-900. DOI: 10.1056/NEJM199403313301304
144. Pleyer U, Chee SP. Current aspects on the management of viral uveitis in immunocompetent individuals. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1017-28. DOI: 10.2147/OPHT.S60394
145. Wong RW, Jumper JM, McDonald HR, Johnson RN, Fu A, Lujan BJ, Cunningham ET Jr. Emerging concepts in the management of acute retinal necrosis. *Br J Ophthalmol*. 2013 May;97(5):545-52. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-301983
146. Tibbetts MD, Shah CP, Young LH, Duker JS, Maguire JI, Morley MG. Treatment of acute retinal necrosis. *Ophthalmology*. 2010 Apr;117(4):818-24. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.09.001
147. Zaal MJ, Völker-Dieben HJ, D'Amato J. Prognostic value of Hutchinson's sign in acute herpes zoster ophthalmicus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003 Mar;241(3):187-91. DOI: 10.1007/s00417-002-0609-1
148. Hall SJ, Kerr AG. Acyclovir in herpes zoster oticus. *Lancet*. 1985 May;1(8437):1103. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)92407-9
149. Stafford FW, Welch AR. The use of acyclovir in Ramsay Hunt syndrome. *J Laryngol Otol*. 1986 Mar;100(3):337-40. DOI: 10.1017/s0022215100099242
150. Turner JE, Geunes PM, Schuman NJ. Cranial polyneuropathy--Ramsay Hunt's syndrome: case report and discussion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997 Mar;83(3):354-7. DOI: 10.1016/s1079-2104(97)90243-2
151. Meyer PM, Bühlmann U, Goetschel P. Periphere Fazialisparese mit Krusten an der Ohrmuschel und Bläschen am Gaumen. Der pädiatrische PRAXIS-Fall [Peripheral facial palsy accompanied by a vesicular rash on the ear and hard palate]. *Praxis (Bern 1994)*. 2010 Jan;99(1):61-5. DOI: 10.1024/1661-8157/a000008
152. Honda N, Yanagihara N, Hato N, Kisak H, Murakami S, Gyo K. Swelling of the intratemporal facial nerve in Ramsay Hunt syndrome. *Acta Otolaryngol*. 2002 Apr;122(3):348-52. DOI: 10.1080/000164802753648295
153. de Ru JA, van Benthem PP. Combination therapy is preferable for patients with Ramsay Hunt syndrome. *Otol Neurotol*. 2011 Jul;32(5):852-5. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31821a00e5
154. Kuhweide R, Van de Steene V, Vlamincck S, Casselman JW. Ramsay Hunt syndrome: pathophysiology of cochleovestibular symptoms. *J Laryngol Otol*. 2002 Oct;116(10):844-8. DOI: 10.1258/00222150260293691
155. Kinishi M, Amatsu M, Mohri M, Saito M, Hasegawa T, Hasegawa S. Acyclovir improves recovery rate of facial nerve palsy in Ramsay Hunt syndrome. *Auris Nasus Larynx*. 2001 Aug;28(3):223-6. DOI: 10.1016/s0385-8146(01)00055-4
156. Uri N, Greenberg E, Kitzes-Cohen R, Doweck I. Acyclovir in the treatment of Ramsay Hunt syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Oct;129(4):379-81. DOI: 10.1016/s0194-5998(03)01305-6
157. Murakami S, Hato N, Horiuchi J, Honda N, Gyo K, Yanagihara N. Treatment of Ramsay Hunt syndrome with acyclovir-prednisone: significance of early diagnosis and treatment. *Ann Neurol*. 1997 Mar;41(3):353-7. DOI: 10.1002/ana.410410310
158. Coulson S, Croxson GR, Adams R, Oey V. Prognostic factors in herpes zoster oticus (ramsay hunt syndrome). *Otol Neurotol*. 2011 Aug;32(6):1025-30. DOI: 10.1097/MAO.0b013e3182255727
159. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, editor. S2k-Leitlinie Therapie der idiopathischen Fazialisparese (Bell's palsy). 2017. (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie). Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-013.html>
160. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA*. 2010 Aug;304(8):859-66. DOI: 10.1001/jama.2010.1206
161. Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA, Tennis PS, White AD, Andrews EB. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jan;182(1 Pt 1):159-63. DOI: 10.1016/s0002-9378(00)70506-0
162. Breton G, Fillet AM, Katlama C, Bricaire F, Caumes E. Acyclovir-resistant herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results of foscarnet therapy. *Clin Infect Dis*. 1998 Dec;27(6):1525-7. DOI: 10.1086/515045
163. Schliefer K, Gumbel HO, Rockstroh JK, Spengler U. Management of progressive outer retinal necrosis with cidofovir in a human immunodeficiency virus-infected patient. *Clin Infect Dis*. 1999 Sep;29(3):684-5. DOI: 10.1086/598656
164. Wiegering V, Schick J, Beer M, Weissbrich B, Gattenlöhner S, Girschick HJ, Liese J, Schlegel PG, Eyrich M. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients - a single centre 6-years analysis. *BMC Pediatr*. 2011 May;11:31. DOI: 10.1186/1471-2431-11-31
165. Zambarakji HJ, Obi AA, Mitchell SM. Successful treatment of varicella zoster virus retinitis with aggressive intravitreal and systemic antiviral therapy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2002 Mar;10(1):41-6. DOI: 10.1076/ocii.10.1.41.10327
166. Whitley RJ. A 70-year-old woman with shingles: review of herpes zoster. *JAMA*. 2009 Jul;302(1):73-80. DOI: 10.1001/jama.2009.822
167. Whitley RJ, Volpi A, McKendrick M, Wijck Av, Oaklander AL. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia now and in the future. *J Clin Virol*. 2010 May;48 Suppl 1:S20-8. DOI: 10.1016/S1386-6532(10)70005-6
168. Erlenwein J, Thoms KM, Brandebusemeyer F, Pflingsten M, Mansur A, Quintel M, Schön MP, Petzke F. Pre-Existing Chronic Pain Influences the Severity of Acute Herpes Zoster Pain-A Prospective Observational Cohort Study. *Pain Med*. 2016 Mar;: DOI: 10.1093/pm/pnv116
169. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011 Jan;152(1):14-27. DOI: 10.1016/j.pain.2010.07.031
170. Rothaug J, Zaslansky R, Schwenkglenks M, Komann M, Allvin R, Backström R, Brill S, Buchholz I, Engel C, Fletcher D, Fodor L, Funk P, Gerbershagen HJ, Gordon DB, Konrad C, Kopf A, Leykin Y, Pogatzki-Zahn E, Puig M, Rawal N, Taylor RS, Ullrich K, Volk T, Yahiaoui-Doktor M, Meissner W. Patients' perception of postoperative pain management: validation of the International Pain Outcomes (IPO) questionnaire. *J Pain*. 2013 Nov;14(11):1361-70. DOI: 10.1016/j.jpain.2013.05.016
171. Bartley J. Post herpetic neuralgia, schwann cell activation and vitamin D. *Med Hypotheses*. 2009 Dec;73(6):927-9. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.06.039
172. Zhang J, Echeverry S, Lim TK, Lee SH, Shi XQ, Huang H. Can modulating inflammatory response be a good strategy to treat neuropathic pain? *Curr Pharm Des*. 2015;21(7):831-9. DOI: 10.2174/1381612820666141027115508

173. Deutsche Schmerzgesellschaft, et al. Leitlinie Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen. Registernummer 145-003. AWMF; 2014. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/145-003.html>
174. Wang SL, Wang H, Nie HY, Bu G, Shen XD, Wang H. The efficacy of pregabalin for acute pain control in herpetic neuralgia patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(51):e9167. DOI: 10.1097/MD.00000000000009167
175. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, Moore RA. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun;6:CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub4
176. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998 Dec;280(21):1837-42. DOI: 10.1001/jama.280.21.1837
177. Rodríguez MJ, Díaz S, Vera-Llonch M, Dukes E, Rejas J. Cost-effectiveness analysis of pregabalin versus gabapentin in the management of neuropathic pain due to diabetic polyneuropathy or post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin*. 2007 Oct;23(10):2585-96. DOI: 10.1185/030079907X233151
178. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Garofalo EA, Poole RM. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003 Apr;60(8):1274-83. DOI: 10.1212/01.wnl.0000055433.55136.55
179. Baron R, Tölle TR, Schepelmann K, Birklein F. Leitlinie Postzosterische Neuralgie. AWMF; 2002.
180. Baron R. Neuropathische Schmerzen. Der lange Weg vom Mechanismus zur mechanismenorientierten Therapie [Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment]. *Anaesthesist*. 2000 May;49(5):373-86. DOI: 10.1007/s001010070105
181. Baron R. Postherpetic neuralgia and other neurologic complications. In: Gross G, Doerr HW, editors. *Monographs in Virology: Herpes Zoster Recent Aspects of Diagnosis and Control*. Basel: Karger; 2006. (Monographs in Virology; 26). p. 69-80. DOI: 10.1159/000096260
182. Watson CP. The treatment of neuropathic pain: antidepressants and opioids. *Clin J Pain*. 2000 Jun;16(2 Suppl):S49-55. DOI: 10.1097/00002508-200006001-00009
183. Malmberg AB, Mizisin AP, Calcutt NA, von Stein T, Robbins WR, Bley KR. Reduced heat sensitivity and epidermal nerve fiber immunostaining following single applications of a high-concentration capsaicin patch. *Pain*. 2004 Oct;111(3):360-7. DOI: 10.1016/j.pain.2004.07.017
184. Kennedy WR, Vanhove GF, Lu SP, Tobias J, Bley KR, Walk D, Wendelschafer-Crabb G, Simone DA, Selim MM. A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers. *J Pain*. 2010 Jun;11(6):579-87. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.09.019
185. Watson CP, Tyler KL, Bickers DR, Millikan LE, Smith S, Coleman E. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther*. 1993 May-Jun;15(3):510-26.
186. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul;(7):CD010958. DOI: 10.1002/14651858.CD010958.pub2
187. Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan;1:CD007393. DOI: 10.1002/14651858.CD007393.pub4
188. Knolle E, Zadrazil M, Kovacs GG, Medwed S, Scharbert G, Schemper M. Comparison of cooling and EMLA to reduce the burning pain during capsaicin 8% patch application: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2013 Dec;154(12):2729-36. DOI: 10.1016/j.pain.2013.08.001
189. Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr;(2):CD004846. DOI: 10.1002/14651858.CD004846.pub2
190. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology*. 2013 Sep;81(10):928-30. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a3516e
191. Lapolla W, Digiorgio C, Haitz K, Magel G, Mendoza N, Grady J, Lu W, Tying S. Incidence of postherpetic neuralgia after combination treatment with gabapentin and valacyclovir in patients with acute herpes zoster: open-label study. *Arch Dermatol*. 2011 Aug;147(8):901-7. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.81
192. Portenoy RK, Duma C, Foley KM. Acute herpetic and postherpetic neuralgia: clinical review and current management. *Ann Neurol*. 1986 Dec;20(6):651-64. DOI: 10.1002/ana.410200602
193. Lee EG, Lee HJ, Hyun DJ, Min K, Kim DH, Yoon MS. Efficacy of low dose gabapentin in acute herpes zoster for preventing postherpetic neuralgia: a prospective controlled study. *Dermatol Ther*. 2016 May;29(3):184-90. DOI: 10.1111/dth.12331
194. Rullán M, Bulilete O, Leiva A, Soler A, Roca A, González-Bals MJ, Lorente P, Llobera J; PHN group. Efficacy of gabapentin for prevention of postherpetic neuralgia: study protocol for a randomized controlled clinical trial. *Trials*. 2017 Jan;18(1):24. DOI: 10.1186/s13063-016-1729-y
195. Kim HJ, Ahn HS, Lee JY, Choi SS, Cheong YS, Kwon K, Yoon SH, Leem JG. Effects of applying nerve blocks to prevent postherpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Pain*. 2017 Jan;30(1):3-17. DOI: 10.3344/kjp.2017.30.1.3
196. Seo YG, Kim SH, Choi SS, Lee MK, Lee CH, Kim JE. Effectiveness of continuous epidural analgesia on acute herpes zoster and postherpetic neuralgia: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(5):e9837. DOI: 10.1097/MD.00000000000009837
197. Wohlrab J, Staubach P, Augustin M, Eisert L, Hünerbein A, Nast A, Reimann H, Strömer K, Mahler V. S2k-Leitlinie zum Gebrauch von Präparationen zur lokalen Anwendung auf der Haut (Topika). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018 Mar;16(3):376-392. DOI: 10.1111/ddg.13473_g
198. McGill J, Chapman C. A comparison of topical acyclovir with steroids in the treatment of herpes zoster keratouveitis. *Br J Ophthalmol*. 1983 Nov;67(11):746-50. DOI: 10.1136/bjo.67.11.746
199. Marsh RJ, Cooper M. Double-masked trial of topical acyclovir and steroids in the treatment of herpes zoster ocular inflammation. *Br J Ophthalmol*. 1991 Sep;75(9):542-6. DOI: 10.1136/bjo.75.9.542
200. Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology*. 2008 Feb;115(2 Suppl):S3-12. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.10.009
201. Breuer J, Pacou M, Gauthier A, Brown MM. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective cohort study in the UK. *Neurology*. 2014 Jan;82(3):206-12. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000038
202. Minassian C, Thomas SL, Smeeth L, Douglas I, Brauer R, Langan SM. Acute Cardiovascular Events after Herpes Zoster: A Self-Controlled Case Series Analysis in Vaccinated and Unvaccinated Older Residents of the United States. *PLoS Med*. 2015 Dec;12(12):e1001919. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001919

203. Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis*. 2014 Jun;58(11):1497-503. DOI: 10.1093/cid/ciu098
204. HIV in Europe. HIV Indicator Conditions: Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings. 2014. Available from: <http://www.hiveurope.eu/Portals/0/Documents/Guidance.pdf?ver=2014-01-29-113626-000>
205. Vora RV, Anjaneyan G, Kota RKS, Pilani AP, Diwan NG, Patel NN. Study of clinical profile of herpes zoster in human immunodeficiency virus positive and negative patients at a rural-based tertiary care center, Gujarat. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2017 Jan-Jun;38(1):65-8. DOI: 10.4103/0253-7184.203440
206. Lee YT, Nfor ON, Tantoh DM, Huang JY, Ku WY, Hsu SY, Ko PC, Hung HC, Jan CF, Liaw YP. Herpes Zoster as a Predictor of HIV Infection in Taiwan: A Population-Based Study. *PLoS ONE*. 2015;10(11):e0142254. DOI: 10.1371/journal.pone.0142254
207. Palay DA, Sternberg P Jr, Davis J, Lewis H, Holland GN, Mieler WF, Jabs DA, Drews C. Decrease in the risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy. *Am J Ophthalmol*. 1991 Sep;112(3):250-5. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)76725-x
208. International Association for the Study of Pain (IASP). IASP Terminology. [last updated 2017 Dec 14]. Term Nociceptive Pain. Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Nociceptivepain>
209. Kleinschmidt-DeMasters BK, Gilden DH. Varicella-Zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates. *Arch Pathol Lab Med*. 2001 Jun;125(6):770-80. DOI: 10.1043/0003-9985(2001)125<0770:VZVIOT>2.0.CO;2
210. Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2013 Jul;369(3):255-63. DOI: 10.1056/NEJMcp1302674
211. Baron R, Tölle TR, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain*. 2009 Nov;146(1-2):34-40. DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.001
212. World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva: WHO; 1996. handle: 10665/37896
213. Dworkin RH, Barabano RL, Tyring SK, Betts RF, McDermott MP, Pennella-Vaughan J, Bennett GJ, Berber E, Gnann JW, Irvine C, Kamp C, Kiebertz K, Max MB, Schmader KE. A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. *Pain*. 2009 Apr;142(3):209-17. DOI: 10.1016/j.pain.2008.12.022

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Alexander Nast
Charité – Universitätsmedizin Berlin Department of Dermatology, Venereology und Allergy Division of Evidence-based Medicine (dEBM), Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland, Tel.: +49(0)30-450618313, Fax: +49(0)30-4507518977
alexander.nast@charite.de

Bitte zitieren als

Gross GE, Eisert L, Doerr HW, Fickenscher H, Knuf M, Maier P, Maschke M, Müller R, Pleyer U, Schäfer M, Sunderkötter C, Werner RN, Wutzler P, Nast A. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc01. DOI: 10.3205/id000045, URN: urn:nbn:de:0183-id0000459

Artikel online frei zugänglich unter

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000045.shtml>

Veröffentlicht: 12.03.2020

Copyright

©2020 Gross et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.