

# Die antivirale Therapie des Herpes zoster

Empfehlungen der Konsensuskonferenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. zur antiviralen Therapie des Zoster, Erfurt, 7. bis 8. Februar 2002

Peter Wutzler<sup>1</sup>, Gerd Gross<sup>2</sup>, Hans Wilhelm Doerr<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institut für Antivirale Chemotherapie, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena; <sup>2</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Fakultät der Universität Rostock; <sup>3</sup>Institut für Medizinische Virologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

unter Mitwirkung einer Expertengruppe\*

## Ausgangslage

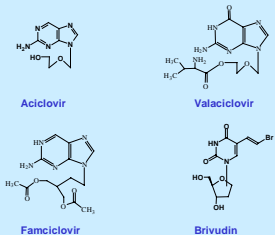
### Krankheitsbelastung durch Herpes zoster



Mit ca. 350.000 Fällen pro Jahr allein in Deutschland gehört der Zoster zu den häufigsten Viruserkrankungen der Haut. Etwa jeder Fünfte erkrankt während seines Lebens einmal an Zoster. Betroffen sind vor allem ältere Menschen. Die postzosterische Neuralgie (PZN) ist die häufigste Komplikation. Bei ca. 50% der > 60-jährigen und ca. 70% der > 70-jährigen Zosterpatienten kommt es zu einer PZN. Risikofaktoren für das Entstehen einer PZN sind: Alter über 50 Jahre, dermatomaler Schmerz, weibliches Geschlecht, mehr als 50 Effloreszenzen, hämorrhagische Effloreszenzen sowie kraniale oder sakrale Lokalisationen (1).

## Antivirale Medikamente

Die Replikation des Varicella-Zoster-Virus (VZV) wird durch antivirale Hemmstoffe effektiv gestoppt. Die antiviralen Hemmstoffe werden durch ein virales Enzym in der infizierten Zelle „aktiviert“ und sind nur dort wirksam.



## Konsensuskonferenz

Am 7. und 8. März 2002 fand in Erfurt die 2. Konsensus-Konferenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. (DVV) zur antiviralen Therapie des Zoster statt. Ziel war die Aktualisierung der Therapieempfehlungen aus dem Jahre 1997 (2), die durch neue Daten aus klinischen Studien erforderlich geworden war. An den Beratungen nahmen Vertreter der Fachgebiete Dermatologie, Innere Medizin, Pädiatrie, Infektiologie, Anästhesie, Onkologie und Virologie teil. Außer der antiviralen Behandlung wurden auch Fragen der Diagnostik und Schmerztherapie diskutiert.

\*Expertengruppe:  
Prof. R. Engst, München; Prof. I. Färber, Jena;  
Prof. U.-F. Haustein, Leipzig; PD Dr. A. Sauerbrei, Jena;  
Prof. H. Schöfer, Frankfurt; PD Dr. H. Scholz, Berlin;  
Prof. E. Stockfleth, Berlin; Prof. S. W. Wassilew, Krefeld;  
Prof. F. Weber, Senftenberg; PD Dr. K.-D. Wutke, Mellrichstadt;  
Gast: Prof. E. De Clercq

### 1. Behandlungsziele

Ziel der antiviralen Behandlung des Zoster bei immunkompetenten Patienten ist die Verkürzung der akuten Krankheitsphase, gemessen an der Fiebersenkung, der Linderung des akuten Zoster Schmerzes, am Stopp der Bläschenruption, an der beschleunigten Abheilung der Hautläsionen und der Verhinderung der Narbenbildung. Ein weiteres wesentliches Behandlungsziel ist die Verhinderung bzw. Verkürzung der Dauer der postzosterischen Neuralgie. Darüber hinaus soll möglichen Komplikationen wie z.B. der kutanen und viszeralen Disseminierung bei Immunsupprimierten, der Augenbeteiligung, dem Befall des ZNS oder kranialer Nerven bei Patienten mit Zoster im Kopfbereich vorgebeugt werden.

**2. Indikationen zur antiviralen Therapie** (nach der Leitlinie "Zoster und Zoster Schmerzen" aus der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie (3)). Folgende Patienten mit Zoster sollten unverzüglich antiviral behandelt werden:

#### Dringende Indikationen:

- Zoster jeder Lokalisation bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr
- Zoster im Kopf-Halsbereich bei Patienten jeden Alters
- Schwere Zoster (hämorrhagische Läsionen, mehr als ein Segment befallen, absterbende Bläschen, Schleimhautbeteiligung) am Stamm und an den Extremitäten
- Zoster bei immundefizienten Patienten
- Zoster bei Patienten mit schwerer Dermatitis atopica und ausgedehnten Ekzemen
- Zoster bei Kindern und Jugendlichen, die Salizylate oder Kortikosteroide als Dauertherapie erhalten

#### Relative Indikation:

- Zoster am Stamm oder an den Extremitäten bei Patienten jünger als 50 Jahre

### 3. Therapiebeginn

Der Behandlungserfolg ist abhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns. Daher sollte sofort bzw. so rasch wie möglich innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der Hautsymptomatik die Therapie eingeleitet werden. Ein späterer Therapiebeginn ist noch sinnvoll, solange frische Bläschen erkennbar sind, wenn Anzeichen einer viszeralen Ausbreitung bestehen, bei floridem Zoster ophthalmicus und Zoster oticus sowie generell bei Immunsupprimierten. Solange noch Bläschen auftreten (3. bis 4. Tag) ist täglich die Kontrolle durch den Arzt erforderlich.

### 4. Antivirale Zostertherapie (Tabelle)

**Immunkompetente Patienten:** Zur antiviralen Behandlung des Zoster bei immunkompetenten Patienten sind in Deutschland für Erwachsene Aciclovir (i.v. oral), Brivudin (oral), Famciclovir (oral) und Valaciclovir (oral) zugelassen. Diese Präparate sind bezüglich ihrer Wirksamkeit auf die kutanen Zosterläsionen als nahezu gleichwertig einzuschätzen. Klinische Studien weisen in Bezug auf die Dauer des zosterassoziierten Schmerzes (akuter Zoster Schmerz und postzosterische Neuralgie) eine signifikant bessere Wirkung von Brivudin, Famciclovir und Valaciclovir im Vergleich zu Aciclovir (oral) aus. In ihrer Wirkung auf die Dauer der postzosterischen Neuralgie sind Brivudin, Famciclovir und Valaciclovir gleich wirksam.

Tabelle: Antivirale Therapie des Herpes zoster

Virustatikum	Dosierung	Behandlungsdauer
<b>Aciclovir i.v.-Inf.</b> Zovirax® Generika	<u>Erwachsene:</u> <sup>1)</sup> 3x täglich 5-10 mg/kg KG	7 Tage
	<u>Kinder:</u> 3x täglich 10(-15) mg/kg KG (maximal 2500 mg/Tag)	7 Tage
<b>Aciclovir (oral)</b> Zovirax® 800 Generika	<u>Erwachsene:</u> 5x täglich 800 mg	7 Tage
	<u>Kinder und Jugendliche:</u> 5x täglich 15 mg/kg KG (maximal 4000mg/Tag)	7 Tage
<b>Brivudin (oral)</b> Zostex®	<u>Immunkompetente Erwachsene:</u> 1x täglich, 125 mg	7 Tage
	<u>Kinder und Jugendliche:</u> <sup>2)</sup> 1x täglich 2 mg/kg KG (max. 1 x 125 mg/Tag)	7 Tage
<b>Famciclovir (oral)</b> Famvir® Zoster 250 mg	<u>Immunkompetente Erwachsene:</u> 3 x täglich 250 mg	7 Tage
	<u>bei Zoster ophthalmicus:</u> 3 x täglich 500 mg	10 Tage
	<u>Immunsupprimierte Patienten</u> ab dem 25. Lebensjahr	10 Tage
	<u>Kinder und Jugendliche:</u> <sup>2)</sup> 3 mal täglich 125-250 (-500) mg	7 (10) Tage
<b>Valaciclovir (oral)</b> Valtrex®	<u>Immunkompetente Erwachsene:</u> 3 x täglich 1000mg	7 Tage

<sup>1)</sup> Für Patienten mit einem schweren Krankheitsbild, insbesondere für Immunsupprimierte wird die intravenöse Therapie empfohlen (Höchststosidose über 10 Tage ist zu erwägen).  
<sup>2)</sup> Brivudin und Famciclovir sind für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen. Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses u. Aufklärung wie unter Studienbedingungen (4).

**Immunsupprimierte Patienten:** Standardtherapie des Zoster bei immunsupprimierten Patienten ist Aciclovir, intravenös verabreicht. Zur oralen Behandlung von Patienten ab dem 25. Lebensjahr ist auch Famciclovir zugelassen (Dosierung siehe Tabelle). Gegenwärtig liegen noch keine Erfahrungen in der Behandlung immunsupprimierter Patienten mit Valaciclovir und Brivudin (in der Dosierung 1 x 125 mg) vor.

**Zoster im Kindesalter:** Für die orale Zostertherapie im Kindes- und Jugendalter ist nur Aciclovir, das Virustatikum mit der schlechtesten Bioverfügbarkeit, zugelassen. Da bei oraler Anwendung die Bioverfügbarkeit maximal 20% beträgt, sollte möglichst nur i. v. behandelt werden. Wenn das nicht machbar ist, muß Aciclovir hoch dosiert (s. Tabelle) oder eine bislang nicht zugelassene Alternative gewählt werden. Zur "Verfügung" stehen:

**Brivudin** (1 x täglich 2 mg/kgKG, max. 1 x 125 mg/Tag). Für diese Dosis, die in etwa der Erwachsenen-Dosierung entspricht, gibt es für Kinder und Jugendliche keinen Wirkungsnachweis! Ein solcher liegt aufgrund älterer Studien nur für die Dosierung von 15 mg/kgKG/Tag vor. **Famciclovir** (3mal täglich 125-250 mg, bei immunsupprimierten Jugendlichen bis 3 x 500 mg)

Da beide Präparate für Kinder nicht zugelassen sind, ist eine eingehende Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und Aufklärung wie unter Studienbedingungen erforderlich (3). Unter Valaciclovir können bei hohen Dosierungen Halluzinationen auftreten. Daher wird bis auf weiteres von Valaciclovir abgeraten. Die Konferenzteilnehmer unterstreichen die Notwendigkeit, Voraussetzungen zu schaffen, die es ermöglichen, dass zukünftig auch Kinder am medizinischen Fortschritt teilhaben können. Dieses Ziel kann nur mit klinischen Studien erreicht werden. Die pharmazeutische Industrie ist aufgerufen, Studien zur Pharmakokinetik (für Valaciclovir bereits vorhanden) und Verträglichkeit der gegen Zoster wirksamen Virustatika an Kindern und Jugendlichen nachzuholen und danach die Zulassung zu beantragen.

**Zoster in der Schwangerschaft:** Die antivirale Behandlung des Zoster ist nur indiziert, wenn für die Schwangere die Gefahr von Komplikationen besteht. Eine Virusübertragung auf den Fetus ist nicht zu befürchten. Die Therapie kann nur mit Aciclovir oder seinem Prodrug Valaciclovir erfolgen. In den Schwangerschaftsregistern des Herstellers für Aciclovir und Valaciclovir, die bis bisher auf mehrere tausend Frauen erstrecken, sind keine Fruchtschädigungen erfaßt worden.

### 5. Schmerztherapie

Neben der antiviralen Behandlung muss bei auftretenden Schmerzen unverzüglich mit der Schmerztherapie begonnen werden, um einer Chronifizierung des Schmerzes vorzubeugen. Der Dosisaufbau sollte konsequent nach Wirkung bis zur deutlichen Schmerzreduktion erfolgen. Für starke Opioide gibt es bei subjektiver Verträglichkeit (Dosisaufbau bei gleichzeitiger Verordnerung von Laxanzien) keine Dosisbegrenzung. Wird unter konsequenter Analgesie keine ausreichende Schmerz-Linderung erreicht, ist frühzeitig ein Schmerztherapeut hinzu zuziehen. Die Behandlung sollte nach dem 3-Stufenschema der WHO durchgeführt werden.

### 6. Additive Zostertherapie

Im Unterschied zur antiseptischen Lokaltherapie ist die topische Anwendung von Virustatika nicht zu empfehlen, da sie keinen Einfluß auf die Ausbreitung und Abheilung der Zostererffloreszenzen hat. Eine zusätzliche hochdosierte Verabreichung von Steroiden verkürzt bei Erwachsenen die Phase des akuten Zoster Schmerzes, bringt jedoch keinen therapeutischen Zugewinn bezüglich der postzosterischen Neuralgie. Die Frage der Lokaltherapie des Zoster ophthalmicus mit Steroiden ist in Zusammenarbeit mit dem Augenarzt zu klären. Eine zusätzliche Gabe von Vitamin B oder Interferonen hat keinen therapeutischen Effekt. Bakterielle Sekundärinfektionen werden meist durch *S. aureus* und *Str. pyogenes* verursacht. Wenn eine antibiotische Therapie indiziert ist wie z.B. bei immundefizienten Patienten, sollten immer Antibiotika gewählt werden, die gegen beide Erreger wirksam sind (staphylokokkenwirksame Cephalosporine, Aminopenicillin-β-Laktamasehemmer-Kombinationen). Im Kindesalter sollten wegen der Gefahr des Reye-Syndroms keine Salizylate verordnet werden.

### 7. Resistenzentwicklung

Die Resistenzentwicklung von VZV-Stämmen gegen Nucleosidanaloga hat bei immunkompetenten Zosterpatienten keine klinische Relevanz. Von immunsupprimierten Patienten mit persistierenden Zosterläsionen unter Aciclovirtherapie sind resistente VZV-Stämme isoliert worden. Es handelt sich dabei um Viren mit veränderter Substratspezifität der Thymidinkinase, so daß ein oder alle der phosphorylierungspflichtigen Nucleosidanaloga unwirksam sind. In Anbetracht einer möglichen partiellen Kreuzresistenz kann bei Nichtansprechen auf eines der nucleosidanalogen Präparate zunächst auf ein anderes umgestellt werden: von Aciclovir/Valaciclovir auf Brivudin oder Famciclovir vsv. In kritischen Fällen sollte der Einsatz von Foscarnet-Natrium erwogen werden. Zur Dosierung und zu Nebenwirkungen von Foscarnet-Natrium siehe Fachinformation Foscarvir®. Bei den sehr seltenen Varicella-Zoster-Virus-Stämmen mit Mutationen im Polymerase-Gen kann auch Foscarnet-Natrium unwirksam sein. Eine weitere Alternative bietet für diese Fälle Cidofovir. Für die Beurteilung einer möglichen Virusresistenz sind klinische Aspekte entscheidend, da die Resistenzbestimmung in vitro noch keine Routinemethode ist.

### Zusammenfassung:

An Hand neuer klinischer Daten wurde eine Aktualisierung der Therapieempfehlungen des Zoster aus dem Jahre 1997 vorgenommen (1). Die z.Z. in Deutschland zur antiviralen Behandlung des Zoster bei immunkompetenten Patienten zugelassenen Präparate Aciclovir (i.v. oral), Brivudin (oral), Famciclovir (oral) und Valaciclovir (oral) sind bezüglich ihrer Wirksamkeit auf die kutanen Zosterläsionen nahezu gleichwertig. Klinische Studien weisen in Bezug auf die Dauer des zosterassoziierten Schmerzes (akuter Zoster Schmerz und postzosterische Neuralgie) eine signifikant bessere Wirkung von Brivudin, Famciclovir und Valaciclovir im Vergleich zu Aciclovir (oral) aus. Für die orale Zostertherapie im Kindesalter ist wegen fehlender klinischer Studien nur Aciclovir zugelassen. Entscheidend für den Therapieerfolg ist der frühzeitige Behandlungsbeginn innerhalb von 72 Stunden nach dem Auftreten der ersten Symptome. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Komplikationen ist auch zu einem späteren Zeitpunkt eine antivirale Behandlung zu empfehlen.

### Literatur

- Meister W, Neiss A, Gross G, Doerr HW, Habel W, Malin JP, von Essen J, Reimann BY, Wutke C, Wutzler P.
- Wutzler P, Doerr HW. Antivirale Therapie des Zoster. Dtsch. Arztsch. 1998;95:855-859
- Gross G. Zoster und Zoster Schmerzen. Leitlinien der Dermatologischen Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Infektiologie. <http://www.awmf-online.de>
- Schütz H, Heisinger U, Noack R, Kreth HW, Reske K, Wutzler P. Varizellen-Zoster. In: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (Hrsg.). Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen.
- Auflage (in Vorbereitung). Futurned Verlag, München