

Herpes zoster: Verlauf, Komplikationen, Therapie

Antivirale Therapie so früh wie möglich starten

Der unkomplizierte Herpes zoster mit typischem Verlauf kann rein klinisch diagnostiziert werden. Bei atypischer Manifestation oder Komplikationen sollte man einen Nachweis von Virus-DNA anstreben. Art und Dauer der antiviralen Therapie richten sich danach, ob der Herpes zoster unkompliziert verläuft oder mit Zoster ophthalmicus, Zoster oticus oder neurologischen Störungen einhergeht.

Matthias Maschke

Der Herpes zoster ist bei Erwachsenen mit einer Lebenszeitprävalenz von 25 bis 50 Prozent eine der häufigsten virusbedingten Erkrankungen (1). Es wird damit gerechnet, dass durch den demografischen Wandel und den vermehrten Einsatz immunverändernder Therapien die Inzidenz in Zukunft deutlich zunehmen wird. Initial stellen sich die Patienten zumeist in der allgemeinmedizinischen Praxis vor. Aufgrund der möglichen Komplikationen des Zosters sind in der Therapie allerdings zahlreiche Fachrichtungen involviert. Deshalb sind die Therapieempfehlungen jetzt in einer interdisziplinären S2k-Leitlinie zusammengefasst worden (2). Diese sollen im folgenden Artikel vor allem bezüglich der Erstdiagnose und der Einleitung der korrekten therapeutischen Schritte vorgestellt werden.

Epidemiologie

Derzeit geht man davon aus, dass in Deutschland etwa 400 000 Patienten pro Jahr betroffen sind, wovon 10 Prozent aufgrund von Komplikationen stationär aufgenommen werden müssen (3–5). Für die Schweiz wurde die Anzahl von Arztkonsultationen wegen Herpes zoster, basierend auf den Meldungen der Hausärzte im Schweizer Sentinella-Meldesystem, zuletzt auf jährlich etwa 21 400 geschätzt, wobei etwas mehr als die Hälfte der erkrankten Personen mindestens 65 Jahre alt war. Die Inzidenz steigt altersabhängig stark an. Zwischen dem 10. und 49. Lebensjahr beträgt die Inzidenz

des Zosters lediglich 4/1000 Personenjahre (PJ), ab dem 50. Lebensjahr kommt es zu einem starken Anstieg bis auf 14/1000 PJ im 75. Lebensjahr. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (11 vs. 8/1000 PJ). Dabei betreffen die komplizierten Verläufe, insbesondere diejenigen mit Beteiligung des Nervensystems, häufiger ältere Patienten über 75 Jahre.

Symptome des unkomplizierten Zosters

Das Hauptcharakteristikum des Zosters ist das zumeist unilaterale, auf ein Dermatom begrenzte, zunächst makulopapulöse Exanthem (6, 7). Die erythematösen Effloreszenzen nehmen innerhalb von 24 bis 72 Stunden zu und verändern sich dann zu Vesiculae und Pusteln, die schliesslich nach 5 bis 7 Tagen verkrusten. Zumeist ist nur ein Dermatom betroffen, wobei angrenzende Dermatome ebenfalls beteiligt sein können. Der Zoster betrifft am häufigsten Dermatome im Thoraxbereich (55%), danach folgen trigeminusinnervierte Gebiete im Gesicht (20%) sowie zervikale (11%), lumbale (13%) und sakrale (2%) Dermatome (3, 4, 6, 7). In manchen Fällen sind mehrere Segmente in benachbarten oder nicht benachbarten Dermatomen befallen. Sehr selten kann es auch zu einem bilateralen Zoster kommen. Die rein klinische Diagnose hat je nach Studie eine Spezifität von 60 bis 90 Prozent. Aufgrund der mässigen Spezifität sollte insbesondere bei Fehlen einer typischen Prodromalphase, Vorliegen multisegmentaler oder mittellinienüberschreitender Läsionen, zweiter Zostermanifestation und vorangegangener Impfung gegen Zoster eine labordiagnostische Bestätigung (VZV-DNA-Nachweis auf Abstrichmaterial [VZV: Varizella-zoster-Virus], Kammerwasser oder Liquor) angestrebt werden.

Komplizierte Verläufe

Zoster ophthalmicus

Der Zoster ophthalmicus macht etwa 10 bis 20 Prozent der Zosterfälle aus (8, 9). In 50 Prozent der Fälle findet sich eine reine Zosterdermatitis im Versorgungsgebiet des N. ophthalmicus. Bei der anderen Hälfte der Patienten kann es zu

MERKSÄTZE

- ▶ Die Inzidenz des Herpes zoster nimmt mit dem Lebensalter zu. Patienten über 75 Jahre haben häufiger Komplikationen.
- ▶ Postzosterische Neuralgien sind die häufigste Komplikation.
- ▶ Therapeutisch sind Brivudin, Famciclovir, Valaciclovir und Aciclovir einsetzbar.

Tabelle 1:

Komplizierte Manifestationen des Herpes zoster und klinische Charakteristika sowie notwendige Diagnostik

Manifestation	Jährliche Inzidenz	Mögliche Komplikation	Notwendige Diagnostik
Zoster ophthalmicus	31/100 000 > 65 Jahre: 105/100 000	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Keratitis ▲ Konjunktivitis ▲ Uveitis ▲ retinale Nekrose mit Gefahr der Erblindung ▲ Optikusneuritis ▲ Neuritis von Augenmuskelnerven mit Diplopie, Ptosis ▲ sekundäre intraokuläre Drucksteigerung 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ augenärztliche Untersuchung inkl. Spaltlampe, Messung des Augeninnendrucks, Gesichtsfeldtestung ▲ VEP ▲ ggf. OCT ▲ ggf. MRT mit dünn-schichtiger Darstellung der Orbita ▲ VZV-DNA-Nachweis im Kammerwasser und in Augenabstrichen
Zoster oticus	5/100000	<ul style="list-style-type: none"> ▲ 87% N.-facialis-Parese (Ramsay-Hunt-Syndrom) ▲ 77 % Affektion des N. vestibularis ▲ 36% Neuritis des N. cochlearis ▲ kombinierte Störungen sind die Regel ▲ Beeinträchtigungen weiterer Hirnnerven wie V, IX und X möglich 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ HNO-ärztliche Untersuchung inkl. Otoskopie und Audiometrie ▲ AEP ▲ Fazialisneurografie ▲ Elektronystagografie ▲ ggf. MRT mit dünn-schichtiger Darstellung des Kleinhirnbrückenwinkels sowie der Cochlea ▲ VZV-DNA-Nachweis auf Abstrichmaterial
Zosterassozierte Störungen des ZNS	> 65 Jahre: 3/100 000	<ul style="list-style-type: none"> ▲ in 90% der Fälle asymptomatische Virämie im Liquor ▲ 83% Enzephalitis ▲ 13% Meningitis ▲ 3% Cerebellitis ▲ < 1% Myelitis ▲ < 1% VZV-Vaskulopathie mit ischämischen Hirninfarkten ▲ epileptische Anfälle 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Enzephalitis und Cerebellitis: cMRT + Gd ▲ Myelitis: Whole-spine-MRT + Gd ▲ VZV-Vaskulopathie: cMRT mit MR-Angiografie inkl. «vessel wall imaging» ▲ EEG ▲ ECD/TCD ▲ VZV-DNA-Nachweis im Liquor

VEP: visuell evozierte Potenziale; OCT: optische Kohärenztomografie; VZV: Varizella-zoster-Virus; HNO: Hals-Nasen-Ohren; AEP: akustisch evozierte Potenziale; ZNS: zentrales Nervensystem; cMRT: kraniale Magnetresonanztomografie; Gd: Gadolinium; EEG: Elektroenzephalografie; ECD: extrakranielle Dopplersonografie; TCD: transkranielle Dopplersonografie

Keratitis, Konjunktivitis, Uveitis oder sogar zu einer retinalen Nekrose mit Gefahr der Erblindung kommen. Weitere mögliche Komplikationen sind eine Optikusneuritis, eine Neuritis der Augenmuskelnerven mit Diplopie und Ptosis sowie eine sekundäre intraokuläre Drucksteigerung. Bei der Beteiligung der Augenmuskelnerven sind sowohl eine isolierte Neuritis des N. trochlearis, des N. oculomotorius und des N. abducens wie auch kombinierte Störungen möglich. 50 Prozent der betroffenen Patienten zeigen eine komplette Remission, 44 Prozent eine partielle Remission mit fehlenden Doppelbildern in der primären Blickrichtung und 6 Prozent persistierende Doppelbilder in der primären Blickrichtung (10). Aufgrund der möglichen Komplikationen wird beim Zoster ophthalmicus eine augenärztliche Mitbehandlung zum Abschluss einer Augenbeteiligung empfohlen (2) (vgl. Tabelle 1).

Zoster oticus

Der Zoster oticus ist deutlich seltener als der Zoster ophthalmicus (11, 12). Als Ramsay-Hunt-Syndrom wird die Kombi-

nation der Parese des N. facialis mit einem Zoster oticus bezeichnet. Der Zoster oticus führt in 87 Prozent der Fälle zu einer Störung des N. facialis, in 77 Prozent zu einer Affektion des N. vestibularis und in 36 Prozent zu einer Neuritis des N. cochlearis. Kombinierte Störungen sind die Regel. Vor Beginn der otoneurologischen Störungen treten bei etwa 50 Prozent der Patienten Ohrenscherzen und bei 11 Prozent Kopfschmerzen auf. Danach sind neben typischen vesikulären Effloreszenzen auf der Ohrmuschel und im äusseren Gehörgang Hörminderung bis Hörverlust (Schallempfindungsschwerhörigkeit), Schwindel, periphere Lähmung des N. facialis und je nach Beeinträchtigung weiterer Hirnnerven Sensibilitätsausfälle, Dysphagie, Hypogeusie und Reduktion der Tränen-, Nasen- und Speichelsekretion charakteristische klinische Zeichen des Zoster oticus (11–13). Aufgrund der möglichen Hörminderung und des konsekutiven Hörverlusts wird in den S2k-Leitlinien eine HNO-ärztliche Mitbehandlung empfohlen (2) (vgl. Tabelle 1).

Zentralnervöse Komplikationen

Zosterassoziierte neurologische Störungen sind mit einer Inzidenz von 3/100 000 Einwohnern selten, aber potenziell bedrohlich. Der Zoster kann neurologisch zu Enzephalitis, Meningoenzephalitis, Myelitis, Cerebellitis, zerebrovaskulären Erkrankungen inklusive zosterassoziiierter Vaskulitis/Vaskulopathie, Radikulitis und Guillain-Barré-Syndrom führen (3, 4, 14–16). Selbst bei neurologisch asymptomatischen Verläufen findet sich bereits bei bis zu 60 Prozent der Patienten ein positiver PCR-Nachweis (PCR: polymerase chain reaction) der Virus-DNA im Liquor (17). Deshalb wird bei immunsupprimierten oder älteren Patienten > 65 Jahre unabhängig von neurologischen Symptomen eine neurologische Untersuchung empfohlen (2).

Das typische klinische Bild der Enzephalitis oder der Meningoenzephalitis ist im Vergleich zur Erstinfektion mit VZV oder der HSV-Enzephalitis (HSV: Herpes-simplex-Virus) zumeist mild. Die Mortalität der Enzephalitis beträgt gemäss einzelnen Studien jedoch bei Patienten > 65 Jahre 20 Prozent, neurologische Residuen finden sich bei etwa 40 Prozent, auch als kognitive Störungen bei reiner Meningitis (14, 17). Bei Verdacht auf eine Enzephalitis sollten umgehend eine Bildgebung (präferenziell kraniale Magnetresonanztomografie [cMRT]) und eine Lumbalpunktion inklusive VZV-PCR erfolgen. Durch mögliche zosterbedingte Vaskulitiden ist das Schlaganfallrisiko innerhalb von 1 Jahr nach Zostererkrankung um 30 Prozent und bei Zoster ophthalmicus 4,5-fach erhöht (18, 19). Bei V. a. VZV-Vaskulopathie sollte eine cMRT inklusive MR-Angiografie, ggf. mit «vessel wall imaging», erfolgen.

Merke: Bei Beteiligung des Auges (Zoster ophthalmicus), des Ohres (Zoster oticus) oder bei neurologischen Störungen sollte eine fachärztliche ophthalmologische, HNO-ärztliche oder neurologische Mitbehandlung erfolgen (vgl. *Tabelle 1*).

Postzosterische Neuralgien

Trotz Abheilung des Ausschlags können als häufigste Komplikation des Zosters starke neuralgiforme Schmerzen persistieren. Halten die Schmerzen länger als 3 Monate an, werden sie als postzosterische Neuralgien (PZN) bezeichnet (3, 4, 20). Patienten mit Zoster ophthalmicus haben ein deutlich höheres Risiko für eine PZN. Es wurden in Studien darüber hinaus folgende Risikofaktoren für die Entwicklung einer PZN identifiziert (20):

- ▲ weibliches Geschlecht
- ▲ Alter > 50 Jahre
- ▲ Anzahl der Läsionen > 50
- ▲ sakrale Lokalisation
- ▲ hämorrhagische Läsionen
- ▲ prodromaler Schmerz.

Antivirale Therapie des Zosters

Bei einem unkomplizierten Zoster sind die oralen Medikamente Brivudin (Brivex[®]), Famciclovir (Famvir[®]), Valaciclovir (Valtrex[®], Generika) und Aciclovir (Zovirax[®], Generika) einsetzbar (vgl. *Tabelle 2*). Ziele der Therapie sind eine Verkürzung der Dauer der Hautläsionen, eine Verhinderung der Ausbreitung der kutanen Symptome sowie eine Verminderung des zosterassoziierten Schmerzes inklusive der Reduktion der Inzidenz der PZN (2). Brivudin bietet den Vorteil

einer reduzierten Einnahmefrequenz, ist aber kontraindiziert bei immunsupprimierten Patienten.

Wichtig ist, dass bei Patienten mit Zoster und kompliziertem Verlauf oder Risiko für einen komplizierten Verlauf in den Leitlinien eine intravenöse antivirale Therapie mit Aciclovir empfohlen wird (2). Dazu gehören ältere Patienten mit Zoster des Kopf-Hals-Bereichs, Patienten mit Zoster mit hämorrhagischen oder nekrotischen Läsionen, multisegmentalem Befall, Schleimhautbefall oder Patienten mit generalisiertem Zoster sowie immunsupprimierte Patienten. Bei einem Zoster mit neurologischen Zeichen einer ZNS-Manifestation (ZNS: zentrales Nervensystem) inklusive Vaskulopathie sollte ebenfalls unverzüglich mit intravenösem Aciclovir begonnen werden (2, 3, 4).

Die antivirale Therapie sollte so früh wie möglich innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der kutanen Symptome eingeleitet werden. Ein späterer Beginn ist sinnvoll, solange neue Bläschen entstehen, ebenso bei Patienten mit Zeichen für eine kutane, viszerale oder neurologische Dissemination und bei Zoster ophthalmicus oder Zoster oticus (2). In der speziellen Situation einer retinalen Nekrose bei Zoster ophthalmicus sollte mit intravenösem Aciclovir (10 mg/kg Körpergewicht [KG] 3-mal tgl. für 7–10 Tage) begonnen werden, gefolgt von einer oralen Aciclovirtherapie (800 mg 5-mal tgl.) oder oralem Valaciclovir (1000 mg 3-mal tgl.) für 3 bis 4 Monate. Zudem sollten topische und systemische Kortikosteroide (0,5–1,0 mg/kg KG Prednisolon tgl. für die ersten 7–10 Behandlungstage) als ergänzende antiinflammatorische Therapie verabreicht werden (2). Bei Zoster ophthalmicus wird zusätzlich zur Systemtherapie die Anwendung von lokalen Aciclovirpräparaten (z. B. Aciclovir 3% Augensalbe) im Bereich des betroffenen Auges 5-mal täglich empfohlen.

Bei Patienten mit Zoster oticus und Ramsay-Hunt-Syndrom, ausgeprägten Schmerzen und/oder Lähmung multipler Hirnnerven wird eine Kombinationstherapie, bestehend aus intravenöser Gabe von Aciclovir und systemischen Kortikosteroiden (analog zum Zoster ophthalmicus mit 1 mg/kg KG Prednisolon für 7–10 Tage), als sinnvoll erachtet (2).

Prävention des Zosters

Aufgrund der hohen Inzidenz sowie des Einflusses auf die Lebensqualität und wegen möglicher Komplikationen ist eine präventive Impfung gerade von Risikogruppen indiziert. In Deutschland sind seit 2018 zwei Impfstoffe zugelassen, zum einen der Lebendimpfstoff Zostavax[®], zum anderen der Totimpfstoff Shingrix[®]. In der Schweiz hat bis anhin nur Zostavax[®] eine Zulassung erhalten. Die Vakzine wird seit 2017 seitens des Bundesamts für Gesundheit (BAG) für Personen im Alter von 65 bis 79 Jahren sowie für immungeschwächte Patienten im Alter von 50 bis 79 Jahren empfohlen, wird derzeit allerdings nicht durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung vergütet. Aufgrund der eingeschränkten Wirksamkeit und der begrenzten Wirkdauer wird Zostavax[®] in Deutschland seitens der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut nicht als Standardimpfung empfohlen. Dagegen ist laut STIKO die Impfung mit Shingrix[®] als Standardimpfung bei allen Personen ab einem Alter von 60 Jahren zur Verhinderung von Zoster und PZN vorgesehen und geht zulasten der gesetzlichen Krankenkassen (21). Zudem empfiehlt die STIKO die Indikationsimpfung

Tabelle 2:

Dauer und Dosierung der antiviralen Standardtherapie

Präparat	Dosierung	Handelsname	Dauer
Aciclovir oral	800 mg 5-mal tgl.	Zovirax®, Generika	7 Tage
Brivudin oral	125 mg 1-mal tgl.	Brivex®	7 Tage
Famciclovir oral	250 mg 3-mal tgl.	Famvir®	7 Tage
Valaciclovir oral	1000 mg 3-mal tgl.	Valtrex®, Generika	7 Tage
Aciclovir i.v.*	10 mg/kg KG 3-mal tgl.	Zovirax®, Generika	7-14 Tage

nach (2); KG: Körpergewicht

*Bei Patienten mit Zoster und kompliziertem Verlauf oder Risiko für einen komplizierten Verlauf wird eine intravenöse antivirale Systemtherapie empfohlen. Insbesondere bei Komplikationen, die das zentrale Nervensystem betreffen, sollte die Dauer der Therapie 10 Tage nicht unterschreiten.

mit Shingrix® gegen Zoster und PZN bei allen Personen ab einem Alter von 50 Jahren, die wegen einer chronischen Grundkrankheit oder wegen einer Immunsuppression ein erhöhtes Risiko für Zoster und für PZN haben (22). Dieser Totimpfstoff war in den Zulassungsstudien mit einer Reduktion der Häufigkeit eines Zosters von > 90 Prozent und einer Reduktion der Inzidenz von chronischen Schmerzen und PZN in 89 Prozent der Fälle sehr wirksam (23, 24). Die Wirksamkeit hielt dabei über mindestens 4 Jahre an. Shingrix® wird intramuskulär in 2 Dosen im Abstand von 2 (maximal 6) Monaten gegeben, sodass gerade vor Beginn einer immunmodulatorischen Therapie (z. B. bei Multipler Sklerose oder rheumatoider Arthritis) frühzeitig geimpft werden sollte. ▲

Prof. Dr. med. Matthias Maschke
 Abteilung für Neurologie und Neurophysiologie
 Brüderkrankenhaus Trier
 D-54292 Trier
 E-Mail: m.maschke@bk-trier.de

Interessenlage: Der Autor hat keine Interessenkonflikte deklariert.

Dieser Artikel erschien zuerst in «doctors today» 8/2021. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

1. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014;89:265-287.
2. Gross GE et al.: S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18:55-78.
3. Maschke M: Virale Infektionen des zentralen Nervensystems und Neuro-Aids: Was ist neu? *Neurologie up2date.* 2020;3:23-39.
4. Maschke M: Diagnose, Therapie und Prävention der Zosterneuritis. *InFo Neurologie + Psychiatrie.* 2020;22:38-46.
5. Hillebrand K et al.: Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005–2009. *J Infect.* 2015;70(2):178-186.
6. Meister W et al.: Demography, symptomatology, and course of disease in ambulatory zoster patients. A physician-based survey in Germany. *Intervirology.* 1998;41(6):272-277.
7. Weinberg JM: Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. *Am Acad Dermatol.* 2007;57:S130-S135.
8. Yawn BP et al.: Herpes zoster eye complications: rates and trends. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(6):562-570.
9. Borkar DS et al.: Incidence of herpes zoster ophthalmicus: results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *Ophthalmology.* 2013;120(3):451-456.
10. Chhabra MS, Golnik KC: Recovery of ocular motor cranial nerve palsy after herpes zoster ophthalmicus. *J Neuroophthalmol.* 2014;34(1):20-22.
11. Walther LE et al.: Untersuchungen zum Zoster oticus. *Laryngorhinootologie.* 2004;83(6):355-362.
12. Sweeney CJ, Gilden DH: Ramsay Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(2):149-154.

13. Shin DH et al.: Clinical manifestations in patients with herpes zoster oticus. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(7):1739-1743.
14. Grahn A, Studahl M: Varicella-zoster virus infections of the central nervous system – prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect.* 2015;71(3):281-293.
15. Maschke M: Virale Entzündungen des ZNS. In: Diener HC et al. (Hrsg.) *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen.* 7. Aufl., Stuttgart: Kohlhammer, 2017.
16. Arruti M et al.: Incidence of varicella zoster virus infections of the central nervous system in the elderly: a large tertiary hospital-based series (2007–2014). *J Neurovirol.* 2017;23(3):451-459.
17. Haanpaa M et al.: CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster. *Neurology.* 1998;51(5):1405-1411.
18. Kang JH et al.: Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke.* 2009;40(11):3443-3448.
19. Gilden D et al.: Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2009;8(8):731-740.
20. Jung BF et al.: Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology.* 2004;62(9):1545-1551.
21. STIKO beim Robert-Koch-Institut: *Epidemiologisches Bulletin* 2018.
22. STIKO beim Robert-Koch-Institut: *Epidemiologisches Bulletin* 2017.
23. Lal H et al.: Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2087-2096.
24. Cunningham AL et al.: Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1019-1032.