

Update - Herpes zoster

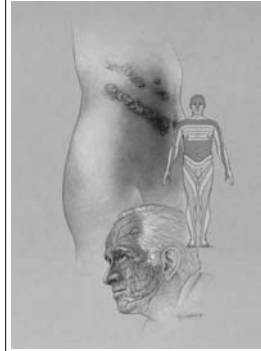


Robert R. Müllegger
Abteilung für Dermatologie
Landesklinikum
Wiener Neustadt



Frauental, 03-02-10

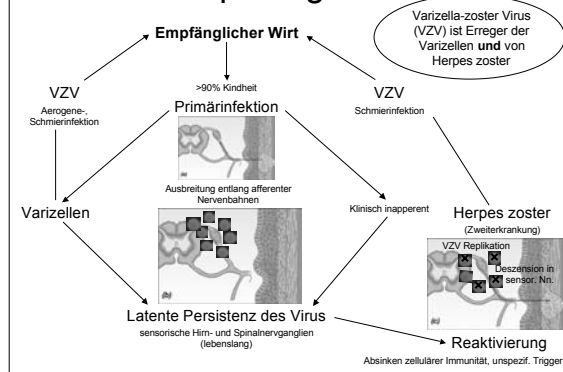
Definition



Akut auftretende
(selbstlimitierte)
neurokutane Krankheit



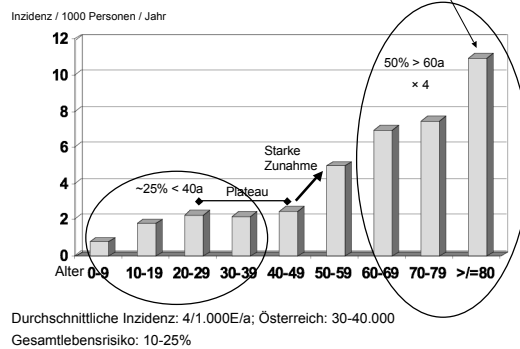
Ätiopathogenese



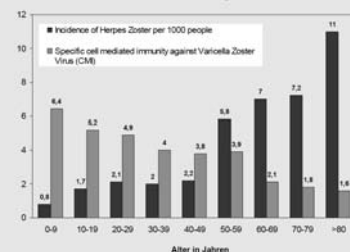
Deszension entlang
sensorischer Nerven
→ Anordnung in
Segmenten



Epidemiologie



Immunität gegen VZV und Inzidenz von Herpes Zoster



Klinik - Prodromalstadium

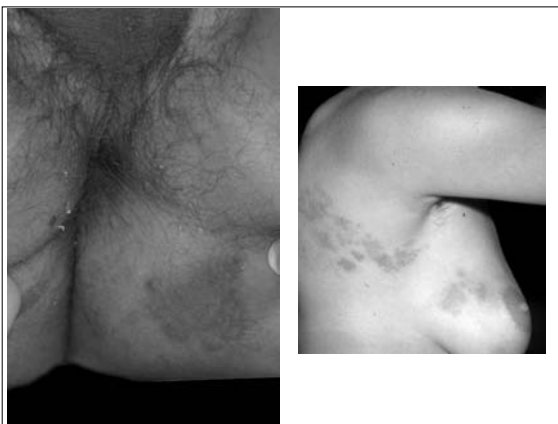
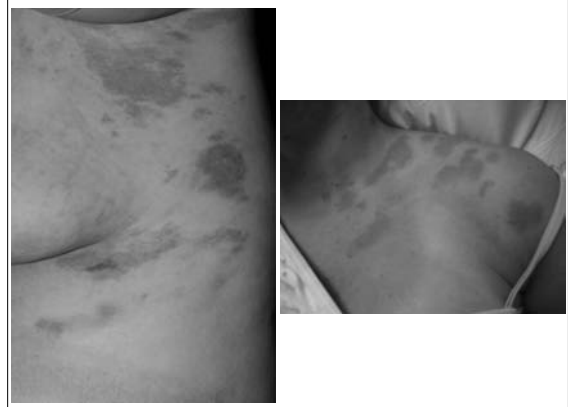
- 80% der Patienten
- Einige Tage
- Einseitige segmentale neuralgiforme Schmerzen (↑), Parästhesien, Hyperästhesien
Gallen-, Nierenkolik, Appendizitis, Diskusprolaps, Herzinfarkt, Zahnschmerzen,
- Cave: Zoster sine herpete
- Allgemeinbeschwerden: Müdigkeit, Fieber

Klinik - Ausbreitung

- 1 Segment streng halbseitig (*Z. segmentalis*)
- 2 bis mehrere Segmente halbseitig (*Z. multiplex unilateralis*)
- *Z. disseminatus (generalisatus)*
 - o mehr als 10-20 aberrierende Bläschen
 - o Immunkompetente 1-2%

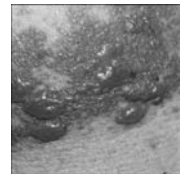
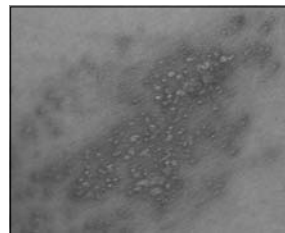
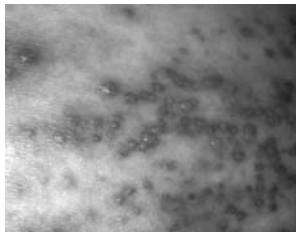
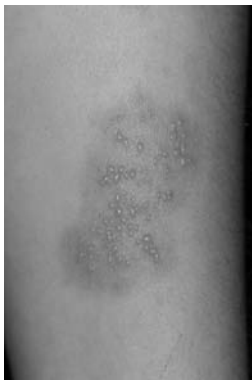
Klinik - Lokalisation

%

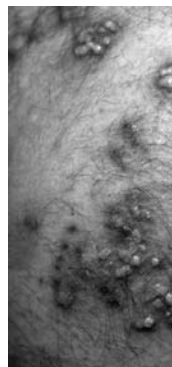


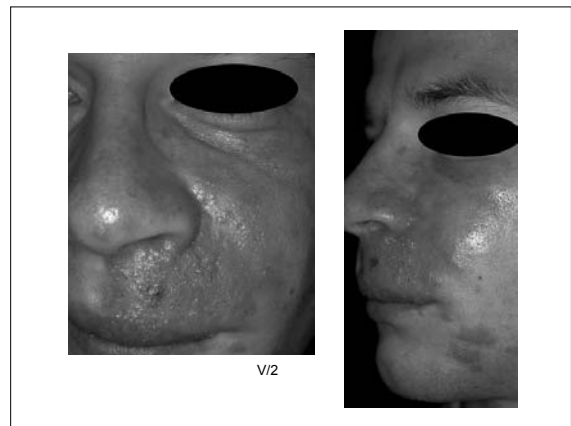
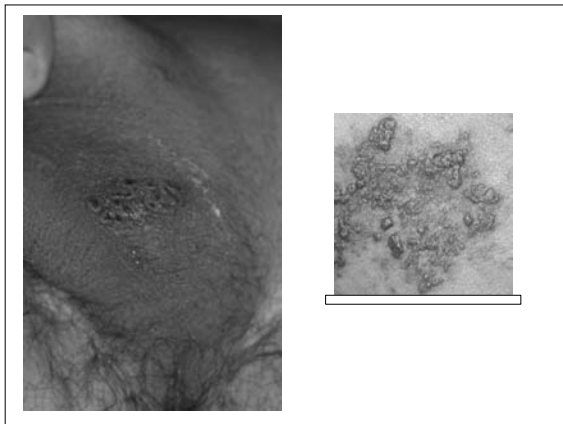


Monomorphes Bild in einzelnen
Krankheitsherden



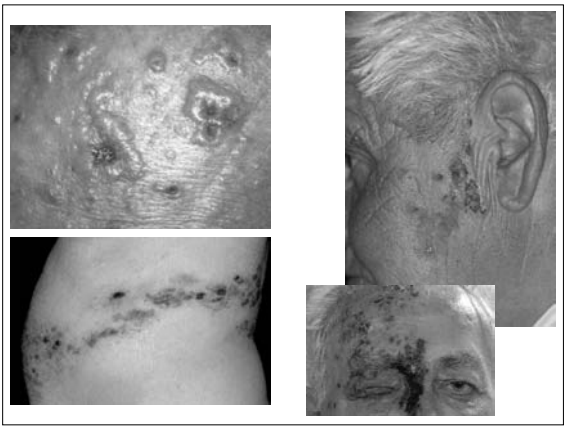
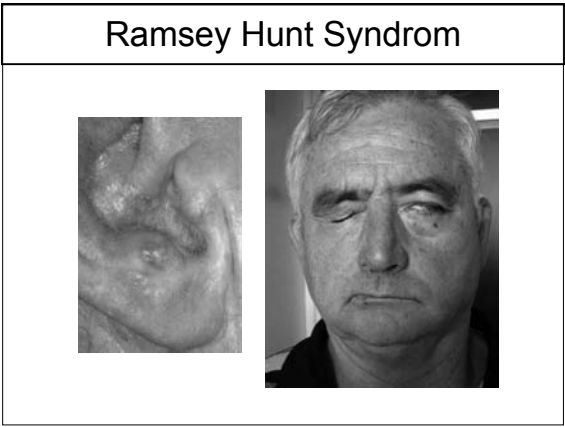
Sukzessiventwicklung





Differentialdiagnosen
• Zosteriformer Herpes simplex (beachte Bläschenstadium) • Erysipelas (vesiculosum, haemorrhagicum) • Multiple Arthropodenreaktionen • Akute Kontaktdermatitis • Phlegmone • Panniculitis • Varizellen (Z. disseminatus)

Komplikationen				
Akutstadium	Haut	Nervensystem	Auge	Innere Organe
	Bakterielle Sekundärinfektion Z. haemorrhagicus Z. necroticans Z. gangraenosus Z. generalisatus	Enzephalitis Meningitis Granulomatöse Arteriitis Segm. Paresen (zB VII, III, IV, VI) SAB	Konjunktivitis Skleritis, Episkleritis Uveitis Keratitis (Ulcus corneae) Iritis/Iridozyklitis	Pneumonie, Myokarditis Hepatitis, Pankreatitis Ösophagitis Enterokolitis Arthritis Zystitis
Chronische Komplikationen	Persistierender Zoster Narbenbildung Hypopigmentierung Granulome Pseudolymphome	Postherpetische Neuralgie Guillain Barré S. Myelitis Mot. Neuropathie Bauchwandhernie Zwerchfellparese	Keratitis Chorioretinitis Opticus Neuritis, Atrophie Vaskulitis Panophthalmie	Insgesamt 50% der >60-Jährig.





Immundefizienz

- Alter, Lymphom/Leukämie („Paraneoplasie“), Tumor ± Chemotherapie, HIV Infektion (frühe Stadien), Transplantation
- Inzidenz deutlich höher ($\times 20 - 100$)
- Reduzierte T-Zell Immunität
- → V.a. bei jungen Erwachsenen Suche nach Grunderkrankungen
- Z. disseminatus
- Mehrsegmentale Formen
- Z. haemorrhagicus, -necroticans, -gangraenosus
- Protrahierter Verlauf
- Häufiger Rezidive
- Dissemination in innere Organe

Zoster-assoziierte Schmerzen

Parazosterische Neuralgie

- Langsames Abklingen nach Abschuppen
- Residuale Hypästhesie für Monate

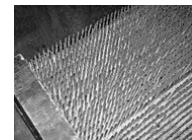
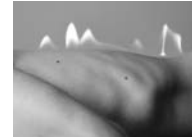
Postherpetische (-zosterische) Neuralgie

Postherpetische Neuralgie (PHN)

- Radikuläres neuropathisches Schmerzsyndrom
- Latenz von mind. 6w od. direkter Übergang
- Persistenz für mind. 3m (Monate bis Jahre)
- Quälend, bohrend - brennender Dauerschmerz
- Lanzinierende Attacken spontan oder durch Trigger
- Ø 10-20% (>50a: 25%, >60a: 37%, >70a: ~70%)
- Massive Beeinträchtigung der Lebensqualität (Herzinsuffizienz, DM, Depression)
- Oft therapieresistent

Postherpetische Neuralgie

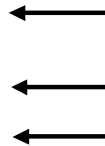
- 45% der Patienten haben tgl. Schmerzen
- 23% haben den ganzen Tag Schmerzen
- 42% empfinden den Schmerz als quälend
- Häufige Ursache für Selbstmord bei chronischen Schmerzpatienten >70a



Risikofaktoren für PHN

Risikofaktor	Score
Kraniale oder sakrale Lokalisation des Exanthems	6
Hämorrhagische Effloreszenzen	8
Anzahl der Effloreszenzen mehr als 50	8
Weibliches Geschlecht	8
Dermatomaler Schmerz in der Prodromalphase	9
Alter über 50 Jahre	9

modifiziert nach Whitley und Watson, Deutsches Ärzteblatt 94, 948-17 (2003), S. 1.048 - 1.052



Therapie – 3 Säulen

- Systemische antivirale Chemotherapie (Nukleosidanaloga) großzügig einsetzen
Rascher Beginn (innert 72h nach Bläschenbeginn)
- Behandlung / Prävention von Schmerzen
- Lokale Dermatotherapie

Nukleosidanaloga - Ziele

- Hemmung der Virusreplikation
- Schmerzlinderung in der Akutphase
- Begrenzung (Ausdehnung und Dauer) der Hautveränderungen
- Verhinderung der PHN (~50%)
- Verhinderung anderer akuter und chronischer Komplikationen

Nukleosidanaloga - Schemata

Substanz ⁽¹⁾	Route	Dosis	Dauer	Kosten / Zyklus
Brivudin	p.o.	1x125mg/d	7d	€ 96,70
Valaciclovir	p.o.	3x1000mg/d	7d	€ 102,80
Famciclovir	p.o.	3x500mg/d	7d	€ 141,60
Aciclovir	p.o.	5x800mg/d	7d	€ 76,00
Aciclovir ⁽³⁾	i.v. ⁽²⁾	3x5mg/kg/d	5d	~ x 2
Aciclovir ⁽⁴⁾	i.v.	3x10mg/kg/d	(min.)10d	~ x 10

(1) Geringe Toxizität, kaum Resistenzen

(2) Schnellere und höhere Wirkspiegel

(3) Multimorbidität, schlechter AZ, hohes Alter, eingeschränkte Compliance, schwerer Verlauf, Kopfbereich

(4) Immundefizienz, schwerer Z. ophthalmicus, Z. oticus, Komplikationen (Nervensystem)

Zu beachten

- Kontrolle der NF, LF, BB bei Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir Therapie
- Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ab
 - Kreatinin Clearance <50 mL/min / Aciclovir IV
 - <40 / Famciclovir
 - <30 / Valaciclovir
 - <25 / Aciclovir PO
- NF und LF-Kontrollen entfallen bei Brivudin
- Cave Wechselwirkung Brivudin ↔ 5-Fluorpyrimidine (systemisch UND lokal), Abstand von 4wo einhalten
- Bromovinyluracil || → Dihydropyrimidindehydrogenase → erhöhte 5FU Toxizität →
- KI bei Immunsuppression

Therapie des Zosterschmerzes nach WHO-Richtlinien

WHO Stufe 1		
Milde Schmerzen		
Metamizol (z.B. Novalgine)	(10-20-40glt (1gt = 25mg))	4x/d (MTD: 3-4g)
Paracetamol (z.B. Mexalen)	500-1000mg	3-4x/d
Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin)	500-1000mg	3-4x/d
Mäßige Schmerzen		
Ibuprofen (z.B. Brufen)	600mg	2-4x/d
Naproxen (z.B. Proxen)	500mg	2-3x/d
Diclofenac (z.B. Voltaren)	Ab 50mg	3-4x/d
WHO Stufe 2		
Niederpotente Opioide		
Tramadol (z.B. Tramal)	200-600mg	pro Tag
Koanalgetika		
Amiripylin (z.B. Saroten)	20-30mg	4x/d (einschleichend)
Gabapentin (z.B. Neurontin)	900-3600mg	pro Tag (einschleichend)
Pregabalin (Lyrica)	150-600mg	pro Tag (3ED; steigern im Wo-Abst.)
Levomopromazin (Nozinan)	25-75mg	Pro Tag (MTD: 300mg)
WHO Stufe 3 (hochpotente Opioide)		
Morphin oral (z.B. Mundidol)	10-30mg	2-3x/d od. häufiger (steigern 30-50%)
Buprenorphin (Temgesic)	1,2-3,2mg	pro Tag

Kombination zu Nukleosidanaloga

Lokaltherapie

- Vesikulöse Phase
- Antiseptisch: desinfizierende, kühlende Umschläge
 - Austrocknend / adstringierend: Puder-Watte-Verbände, Schüttelmixtur
- Krustöse Phase
- Indifferente, desinfizierende od. antiphlogistische Salbenverbände
- Zosterassozierte Schmerzen
- Capsaicin 0,01 – 0,05% (~ 5 × täglich)
 - Lokalanästhetika, evtl. unterspritzen (1-2%); Lidocain Pflaster (5%) (Versatis®)
 - TENS, Sympathikusblockade, Epiduralblockade

Impfung - Zostavax®

- Attenuierte VZV Lebendvakzine (Stamm Oka / Merck)
- Hochpotent (Dosis 14×VZV Kinderimpfstoff; ca. 19.000 PFU)
- Boosterung der spezifischen T-Zell Immunität
- Prävention von Herpes zoster und PHN ab dem 50. Lj.
- Zulassung durch FDA und EMEA
- Empfehlung laut österreichischem Impfplan 2007
- Empfehlung durch Advisory Committee on Immunization Practices, USA (06/08)

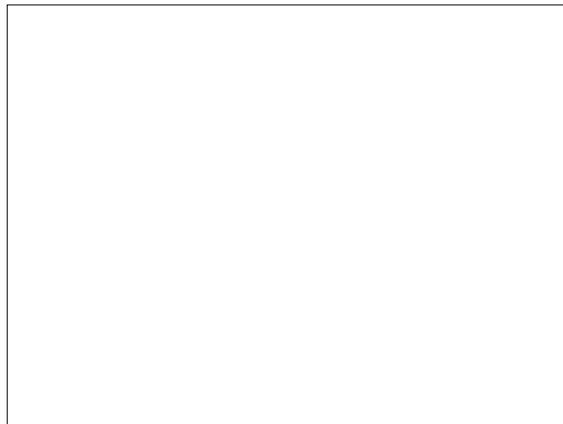
Studie

Zoster-Lebendimpfstoff (n = 19.270) Placebo (n = 19.276)	Wirksamkeit des Zoster-Lebendimpfstoffs		
	Reduktion der Incidenz von Herpes zoster %	Reduktion der Incidenz von postherpetischer Neuralgie %	Reduktion der Krankheitsbelastung %
Alle Probanden (n = 38.546)	51,3	66,5	61,1
60-69 Jahre (n = 20.747)	63,9	65,7	65,5
≥ 70 Jahre (n = 17.799)	37,6	66,8	55,4

Nebenwirkungen:

- signifikant häufiger Erythem, Schmerz, Schwellung (48 vs. 17%)
- systemische Nebenwirkungen vergleichbar (25 vs. 24%)





Herpes genitalis Therapie der Primärinfektion			
Substanz	Route	Dosis / Tag	Dauer
<i>Aciclovir</i>	oral	5 x 200 mg	5 – 10 d
<i>Aciclovir*</i>	i.v.	3 x 5-10 mg/kg	5 – 10 d
<i>Valaciclovir</i>	oral	2 x 500 mg	5 – 10 d
<i>Famciclovir</i>	oral	3 x 250mg	5 d

*schwere Fälle; Unverträglichkeit p.o. Therapie (Erbrechen, Schluckstörung)

Herpes genitalis Therapie der Rezidivinfektion			
Substanz	Route	Dosis	Dauer
<i>Aciclovir</i>	oral	5 x 200 mg/d	5d
		3 x 400 mg/d	5d
		3 x 800 mg/d	3d
<i>Valaciclovir</i>	oral	<u>2 x 500 mg/d</u>	<u>5d</u>
		2 x 1000 mg/d	5d
		2 x 500 mg/d	3d
		2 x 2000 mg/d	1d
<i>Famciclovir</i>	oral	2 x 125 mg/d	5d
		1 x 1000 mg/d	1d

Sofort bei ersten Symptomen / Prodromi → Verhinderung (max. 25%) bis raschere Abheilung (4-7d)

Suppressionstherapie
Intermittierende Prophylaxe • In Phasen erhöhter Rezidivgefahr (Infektion, Stress, Menses) • Wenige, milde Rezidive Kontinuierliche Prophylaxe • Täglich für 6-12m • Ind.: >6 Rezidive pro Jahr u/o starke psychische Belastung • Nebenwirkungsarm • Signifikante Abnahme der Rezidive bei 75% • Unterdrückt viral shedding zu 95% • Transmission auf Partner signifikant seltener • Nach Ende neuerlich Rezidive (milder?) • Beobachtung von 2 Rezidiven

Suppressionstherapie			
Substanz	Route	Dosis	
<i>Aciclovir</i>	Oral	2 x 400 mg / d (2-4 x 200)	
<i>Famciclovir</i>	Oral	2 x 250 mg / d	
<i>Valaciclovir</i>	Oral	1 x 500 mg / d (2 x 250)	