

Universität Rostock

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie

Direktor: Prof. Dr. S. Emmert

**Prävention einer postzosterischen Neuralgie durch den frühzeitigen kombinierten
Einsatz von Aciclovir und Pregabalin, eine retrospektive Studie**



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät der

Universität Rostock

vorgelegt von

Kristina Najjar

geboren in Münster (Westf.)

Gutachter:

Professor Dr. med. Steffen Emmert, Direktor der Universitätsklinik Rostock

Professor Dr. med. Alexander Kreuter, Direktor der Hautklinik St. Elisabeth Klinik Oberhausen

Professor Dr. med. Johannes Prudlo, Universitätsklinik für Neurologie Rostock

Professor Dr. med. P. Terheyden, Direktor der Universitätsklinik Lübeck

Privatdozent Dr. med. Tim Jürgens, Direktor der neurologischen Klinik KMG Klinikum Güstrow

Rostock 2020 / 2023 (Verteidigung)

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger



Thesen

1. Herpes-Viren gehören zu der Gruppe der DNA-Viren. Die Primärinfektion mit Varizellen findet vorwiegend im Kindesalter über Tröpfcheninfektion statt, hiernach kommt es zu einer Viruspersistenz in den Spinalganglien. Das Virus kann jederzeit reaktiviert werden. Kommt es zu einer erneuten Virusreplikation im Sinne eines Herpes Zoster, wandern die Erreger entlang der sensorischen Nerven zur Haut und lösen, innerhalb des entsprechenden Dermatoms, die typischen Hautveränderungen aus.
2. Etwa 10 bis 15 Prozent aller Patienten, die an einem Zoster erkranken, entwickeln später eine postzosterische Neuralgie. Definiert ist eine postzosterische Neuralgie (PZN) als anhaltender Schmerz über 6 Monate nach Eintreten des Zosters. Die Gesamtprävalenz liegt bei 18% der über 50-jährigen Zoster-Patienten.
3. Aus den postzosterischen Schmerzen entsteht jährlich ein hoher Schaden durch notwendige Therapie und Arbeitsausfall. Bei ca. 300.000-400.000 Herpes-Zoster-Infektionen pro Jahr und einer o.g. Inzidenz von 18% entsteht hieraus ein hoher sozioökonomischer Schaden.
4. Die vorliegenden Leitlinien empfehlen als Therapiestrategie für eine Herpes-Zoster-Infektion, die Schmerzen in der Akutphase des Zosters zu lindern. Hierfür sollten Nukleosidanaloga mit einer lokalen antiseptischen Therapie und konsequenter Schmerztherapie kombiniert werden.
5. Pregabalin gehört zur Gruppe der Antikonvulsiva, wird seit 2004 aber europaweit auch zur Behandlung neuropathischer Schmerzen angewandt. Studien haben gezeigt, dass ein kombinierter Einsatz von Nukleosidanaloga mit Antikonvulsiva eine Reduktion des Auftretens einer PZN bewirken kann.
6. Die vorliegende Studie stellt die These auf, dass eine kombinierte Therapie von Aciclovir und Pregabalin anderen Therapien in der Reduktion des Auftretens von PZN überlegen ist.
7. Hierfür wurden im Rahmen der Studie 266 Patienten, die in der Universitätsmedizin Rostock der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2012 aufgrund eines Herpes Zoster behandelt wurden, angeschrieben und zu Medikation und vorhandenen Schmerzen befragt.

8. Während des stationären Aufenthaltes erhielten 84,2% der Patienten Pregabalin als supportive Therapie zu den herkömmlichen Analgetika. Die gemittelte Pregabalindosis lag bei 127,4 mg. Nach 6 Monaten nahmen noch 16,8% der Patienten Pregabalin ein.
9. Die vorliegende These lässt sich durch die erhobenen Daten nicht aufrechterhalten. Unter den eingeschlossenen Patienten zeigten sich bei 16,8% der Patienten nach 6 Monaten noch persistierende Schmerzen im Sinne einer PZN.
10. Das lineare Vorhersagemodell zeigt einen prädikativen Vorhersagewert für das Auftreten einer PZN in Bezug auf die Höhe des Schmerzwertes bei Aufnahme, das Alter und eine bestehende Vortherapie.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich meine Dissertation mit dem Titel

„Prävention einer postzosterischen Neuralgie durch den frühzeitigen kombinierten Einsatz von Aciclovir und Pregabalin, eine retrospektive Studie “

selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Die verwendeten Quellen habe ich vollständig angegeben.

Rostock, den 07. November 2019

Unterschrift
(Kristina Najjar)

Danksagung

Ich danke meinem Mann für die tatkräftige Unterstützung bei meiner Promotion. Ohne die Mithilfe bei der Kinderbetreuung und anderen Dingen wäre diese Arbeit sicher nicht fertiggestellt worden.

Des Weiteren danke ich meinen Eltern für die stetige und nötige Erinnerung zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Auch möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Professor Gross bedanken, der das Promotionsthema gestellt sowie die anfängliche Betreuung übernommen hat.

Zuletzt danke ich Herrn Professor Emmert für die finale Betreuung zur Fertigstellung dieser Dissertation.

Inhaltsverzeichnis

<i>Thesen</i>	2
<i>Selbstständigkeitserklärung</i>	4
<i>Danksagung</i>	5
<i>Glossar</i>	8
1. Einleitung	9
1.1 Übersicht und historische Einordnung	9
1.2 Morphologie	10
1.2.1 Herpes-Viren	10
1.3 Pathogenese	12
1.3.1 Primärinfektion.....	12
1.3.2 Latente Infektion	13
1.4 Klinisches Bild des Herpes Zoster	13
1.5 Diagnostik.....	17
1.6 Therapie.....	18
1.7.1 Therapiekriterien des Herpes Zoster.....	18
1.7.2 Therapie des Herpes Zoster	19
1.8 Postzosterneuralgie.....	21
1.9 Epidemiologie.....	22
1.10 Prävention	22
2. Zielstellung	24
3. Material und Methoden	25
3.1 Studienaufbau und Datenerfassung.....	25
3.2 Fragebögen.....	25
3.3 Statistik.....	26
4. Ergebnis	28
4.1 Studienpopulation	28
4.2 Schmerzen bei Aufnahme / Entlassung.....	28
4.3 Vortherapien vor Aufnahme	31
4.4 Schmerzen bezogen auf die Vortherapie	32
4.5 Zeitpunkt der stationären Aufnahme in Bezug auf den Beginn der Erkrankung.....	33
4.6 Vorbestehende analgetische Medikation bei Aufnahme	34
4.7 Verteilung des Zosters bezogen auf Dermatome	35
4.8 Therapie während des stationären Aufenthaltes	36
4.9 Schmerzen bei kombinierter Therapie Pregabalin / Aciclovir.....	38
4.10 Lineare Gesamtmodelle	39
5. Diskussion	41
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	41
5.2 Vergleich mit anderen Studien	41
5.3 Limitationen der Studie	43
5.4 Ausblick.....	43
<i>Tabellenverzeichnis</i>	45
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	46

<i>Fragebogen</i>	47
<i>Antrag Ethikkommission</i>	50
<i>Beschluss Ethikkommission</i>	51
<i>Zusammenfassung</i>	54
<i>References</i>	55

Glossar

Abb.	Abbildung
ca.	Circa
d	Tage
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELISA	Enzym linked Immunsorbent Essay
HHV	Humane Herpesviren
i.v.	Intravenös
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
Mg	Milligramm
Mm	Millimeter
Nm	Nanometer
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
p.o.	Per oral
PCR	Polymerasekettenreaktion
PZN	Postzosterische Neuralgie
Staph.	Staphylokokkus
STIKO	Ständige Impfkommission
VAS	Visuelle Analogskala
VZV	Varizella Zoster Virus

1. Einleitung

1.1 Übersicht und historische Einordnung

Das Varicella-Zoster-Virus gilt als Erreger der Windpocken und der Gürtelrose. Historisch ist die Infektion mit Varizellen als Windpocken schon seit dem Mittelalter bekannt. Hierbei beschreibt der Name Windpocken die vorwiegend aerogene Übertragung der Viren treffend.² 1875 wurde erstmals durch Steiner eine infektiöse Ursache als Auslöser der Krankheit beschrieben.³

1894 wurden die Gürtelrose, der Herpes genitalis und Herpes febrilis durch Unna als Herpeserkrankungen zusammengefasst.¹ Durch Bokay wurde 1909 erstmals die These eines engen Zusammenhangs zwischen Varizellen und Zoster aufgestellt. 1925 konnte Kundraditz dieses Postulat durch ein fragwürdiges Experiment beweisen, indem er zuvor gesunde Kinder mit Bläscheninhalt von Zoster-Erkrankten exponierte und es im Anschluss zu einer Windpockenerkrankung kam.⁴

Die Primärinfektion mit Varizellen findet vorwiegend im Kindesalter über Tröpfcheninfektion statt und löst die so genannten Windpocken aus, die durch ein schubweises Auftreten von Bläschen und Papeln am gesamten Körper unter Aussparung der Hände und Füße gekennzeichnet sind. Auch im



Abbildung 1: Heubnersche Sternenkarte bei Windpocken¹

Erwachsenenalter kann es noch zur Erstinfektion kommen, welche jedoch eine höhere Komplikationsrate aufweist als im Kindesalter.

Das Virus persistiert nun ein Leben lang im Nervensystem und kann jederzeit reaktiviert werden. Ein wichtiger auslösender Faktor ist beispielsweise die Immunsuppression.

Kommt es zu einer erneuten Virusreplikation im Sinne eines Herpes Zoster, wandern die Erreger entlang der sensorischen Nerven zur Haut und lösen innerhalb des entsprechenden Dermatoms Hautveränderungen aus, welche häufig mit starken Schmerzen und einer Allgemeinsymptomatik einhergehen. Charakteristisch für den Herpes Zoster sind herpetiform stehende, zum Teil hämorrhagisch infarzierte und auch nekrotische Bläschen auf erythematösem Grund. Die Erkrankung verläuft selbstlimitierend, jedoch kann es zur Chronifizierung der dermatomalen Schmerzen im Rahmen einer postzosterischen Neuralgie

(PZN) kommen, die mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität einhergeht und schwer zu therapieren ist.

1.2 Morphologie

1.2.1 Herpes-Viren

Herpes-Viren gehören zu der Gruppe der DNA-Viren und kommen sowohl beim Menschen als auch beim Tier in ca. 100 verschiedenen klassifizierten Arten vor. Die humanpathogenen Herpesviren² weisen eine Größe von 150-200 nm auf und verfügen über eine Hüllenmembran. Sie teilen sich in drei verschiedene Subfamilien auf, bestehend aus den Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae und Gammaherpesvirinae. Die Unterschiede zwischen diesen Gruppen liegen in der Zeit des Replikationszyklus, des Wirkspektrums und der Zellzerstörung.

Trotz der engen strukturellen Gemeinsamkeiten lösen sie sehr unterschiedliche Krankheitsbilder aus.

Subfamilie	Gattung	Art
Alphaherpesvirinae	Simplexvirus	Herpes-Simplex-Virus 1,2 Herpes B
	Varicellavirus	Varicella-Zoster-Virus (HHV3)
Betaherpesvirinae	Zytomegalievirus	Zytomegalievirus (HHV5)
	Roseolovirus	HHV 6A, 6B, 7
Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus	Epstein-Barr-Virus (HHV 4) HHV 8
	Rhadinovirus	

Tabelle 1: Herpesviridae²

1.2.2 Varicella-Zoster-Virus

Das Varicella-Zoster-Virus gehört zur Familie der Herpesviridae. Es ist das dritte in der Gruppe der insgesamt acht humanen Herpes-Erreger und weist morphologische Ähnlichkeiten zum Herpes-simplex-Virus auf.

Das VZV ist ein doppelsträngiges, lineares DNA-Virus mit einer Größe von 150-200 nm. Es besitzt ein ikosaedrisches Nukleokapsid, ein Tegument und eine glykoproteininhaltige Lipidhülle, die eine wichtige Rolle bei der Pathogenese spielt. ⁵

Das Virusgenom weist einen langen und einen kurzen Bereich auf, welche von Wiederholungssequenzen begrenzt sind, besitzt eine Kodierungskapazität von 70 einzelnen Genen und ist bemerkenswert stabil. ⁶

Weltweit sind fünf verschiedene Subtypen des Varicella-Zoster-Virus bekannt, eine geographische Variation des klinischen Bildes zeigt sich jedoch nicht. ⁶

Die Vermehrung des Virus findet im Nukleus der Wirtszelle statt. Die virale Genexpression ist wie bei allen Herpes-Viren kaskadenartig reguliert. Innerhalb von 24-72 Stunden bildet das VZV einen zytopathischen Effekt (CPE) aus, wird dabei nur in geringen Maßen von den infizierten Zellen freigesetzt und ist überwiegend zellassoziiert. Auf Grund seines engen Wirtszelltropismus ist das Virus nur in ausgewählten humanen Zellen vermehrungsfähig, wie zum Beispiel in Fibroblasten, T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, Neuronen, Schwann-Zellen und Astrozyten. ⁷

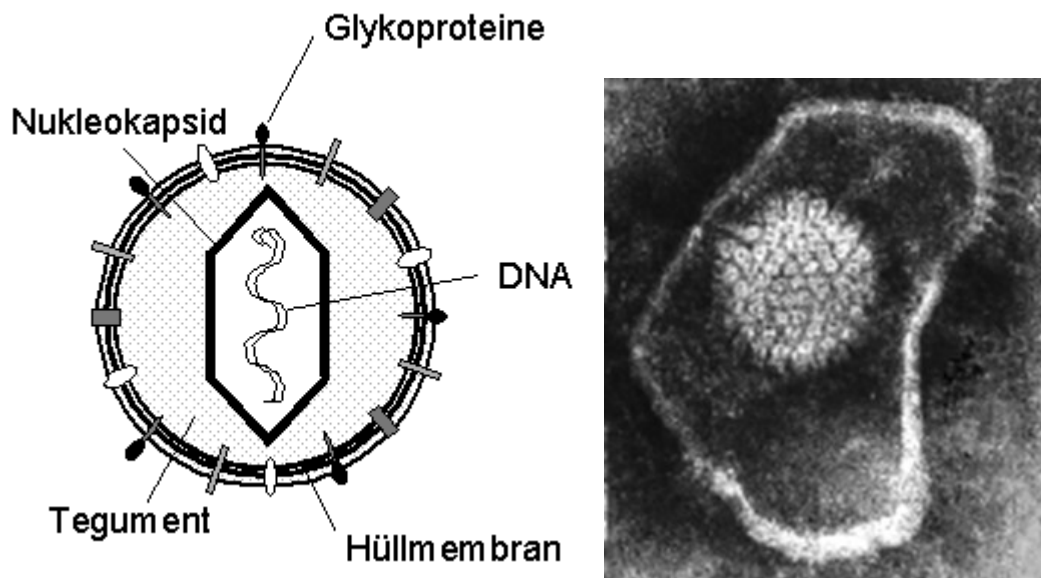


Abbildung 2: A) Schematische Darstellung des allgemeinen Aufbaus eines Herpesvirion B) Elektronenmikroskopie eines Herpesvirus⁸

1.3 Pathogenese

1.3.1 Primärinfektion

Die Primärinfektion mit dem hoch kontagiösen VZV findet in der Regel bereits im frühen Kindesalter über Tröpfchen- oder Schmierinfektion statt. Das Hauptmanifestationsalter liegt dabei bei 5 bis 9 Jahren.

Dabei dienen die Schleimhäute wie z.B. des Oropharynx oder der Konjunktiven als Eintrittspforten.²

Das klinische Bild der Windpocken wird allgemein mit dem Ausdruck der Heubnerschen Sternkarte beschrieben, da sich ein Nebeneinander von unterschiedlichen Entwicklungsphasen der Effloreszenzen findet. Es präsentieren sich stecknadelkopfgroße Bläschen und Papeln, die unter Aussparung der Hände und Füße generalisiert auftreten.

„Fieber tritt in ca. einem Drittel der Erkrankungsfälle auf.“²

Findet die Primärinfektion erst im Erwachsenenalter statt, steigt das Risiko an Komplikationen zu erkranken deutlich an. Vor allem eine bestehende Immunsuppression prädestiniert zu schweren Verläufen. Dabei kann zum einen die Lunge im Sinne einer Pneumonie in Mitleidenschaft gezogen werden, zum anderen kann es selten auch zu einer Herpes-Meningoenzephalitis kommen.

1.3.2 Latente Infektion

Das Varicella-Zoster-Virus gelangt nach erfolgter Primärinfektion über die sensorischen peripheren Nerven in die dorsale Wurzel der Spinalganglien. Dort persistiert es ein Leben lang in einem nicht infektiösen und nicht replizierenden Zustand. Die Persistenz des Virus erklärt sich durch die günstige Lokalisation innerhalb des Ganglions, da weder Antikörper noch zytotoxische Effektorzellen eine Möglichkeit haben, das Virus zu eliminieren.⁷

Die Reaktivierung erfolgt zumeist nach der 5. Lebensdekade, da mit zunehmendem Lebensalter ein Rückgang der zellvermittelten Immunität zu verzeichnen ist. Ursächlich sind auch jegliche Formen der Immunsuppression wie beispielsweise Tumorerkrankungen oder auch Medikamente wie Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva. Auch Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder größere Stresssituationen wie Operationen können das Auftreten eines Herpes Zoster begünstigen.

Während der Reaktivierung kommt es zu einer erneuten Virusreplikation im jeweiligen Spinalganglion. Die Viruspartikel werden anschließend retrograd entlang des Axons transportiert und im Bereich der Synapse freigesetzt. Die lokale Entzündungsreaktion setzt sich von dort aus in das Gewebe fort und führt zum typischen, dermatomalen Bild des Herpes Zoster.

1.4 Klinisches Bild des Herpes Zoster

Etwa 4-5 Tage vor Erscheinen der ersten typischen Hautveränderungen geht dem Herpes Zoster in 80% der Fälle ein so genanntes „Prodromalstadium“ voraus.⁹

Dabei beklagen die Patienten häufig Allgemeinbeschwerden wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Auch subfebrile Temperaturen und Lymphknotenschwellungen können während des Prodromalstadiums auftreten. Zudem geben viele Erkrankte Parästhesien oder

starke, einschießende Schmerzen im jeweiligen Dermatome an, welche oftmals Anlass für Fehldiagnosen wie zum Beispiel Herzinfarkt oder Cholezystitis geben.

Diese typischen, scharf einschießenden Schmerzen und das häufig von den Patienten beschriebene „Ameisenlaufen“ im Sinne von Parästhesien werden als zosterassoziierte Schmerzen bezeichnet.^{7,10}

Eine Rötung der Konjunktiven einhergehend mit einer verschwommenen Sicht und Kopfschmerzen können auf einen beginnenden Zoster ophthalmicus hinweisen.



Abbildung 3: Herpes zoster thoracalis¹

¹¹Im Anschluss an das Prodromalstadium bildet sich ein unilaterales, auf das Dermatome begrenztes Erythem aus (Zoster segmentalis), in dem sich innerhalb von 12-24 Stunden herpetiform stehende Bläschen bilden. Diese konfluieren nach etwa zwei Tagen und können sich sowohl hämorrhagisch infarziert als auch nekrotisch präsentieren. Im Normalfall trocknen die Hauteffloreszenzen nach etwa 7-12 Tagen ein und verkrusten. Bis zur vollständigen Abheilung und Krustenlösung rechnet man im Durchschnitt 2-3 Wochen ein.^{9,10}

Abweichungen der Norm findet man beispielsweise beim Zoster sine herpette, also dermatomabhängige Schmerzen ohne entsprechende Effloreszenzen.

Auch der Zoster duplex erschwert die Diagnosestellung. Dabei kommt es zur Überschreitung der Mittellinie des Körpers und zur Überlappung in andere Hautdermatome.^{9,10}

Grundsätzlich können alle Dermatome vom Herpes Zoster betroffen sein. Statistisch gesehen kommt es jedoch zur dermatomalen Häufung im Bereich des Thorax und des Kopfbereiches. Dabei sind in 50-56% der Fälle die thorakalen Nerven und in 20% der Fälle der Nervus trigeminus oder andere Hirnnerven befallen.^{12,13}

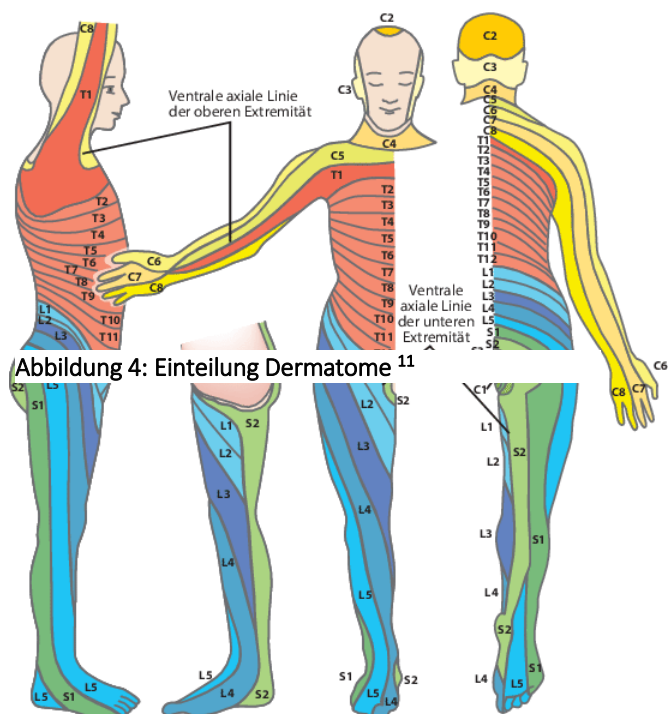


Abbildung 4: Einteilung Dermatome¹¹

1.5 Komplikationen

Grundsätzlich lassen sich die Komplikationen des Herpes Zoster in Komplikationen während des Akutstadiums und des chronischen Stadiums einteilen.

Beispiele für Komplikationen während des Akutstadiums sind zum einen Superinfektionen der Hauteffloreszenzen, die gegebenenfalls auch antibiotisch behandelt werden müssen. Zum anderen treten in seltenen Fällen auch schwerwiegende Komplikationen im Sinne einer Herpes-Enzephalitis oder –Meningitis auf. Besonders bei älteren oder immunsupprimierten Patienten sollten daher regelmäßig neurologische Kontrollen erfolgen. Typische Anzeichen auf eine Enzephalitis oder Meningitis sind Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Photophobie sowie Verwirrheitszustände und Persönlichkeitsveränderungen.^{9,12,13}

Hirnnervenausfälle wie z.B. Fazialispareesen werden besonders häufig beim Zoster oticus beobachtet.

Auch eine Keratitis oder Uveitis ist bei einem Zoster ophthalmicus nicht auszuschließen.

Beispiele für chronische Komplikationen lassen sich von Hautveränderungen im Sinne von Hypopigmentierungen bis hin zu autoimmunologischen Reaktionen wie das Guillain-Barré-Syndrom beschreiben.^{5,9,14}

	Hautorgan	Nervensystem	Auge	Innere Organe
Komplikationen im Akutstadium	Bakterielle Sekundärinfektionen (Staph. aureus) Zoster haemorrhagicus Zoster gangraenosus Zoster generalisatus	Enzephalitis Meningitis Granulomatöse Arteritis Segmentale Paresen Fazialisparese bei Zoster oticus	Konjunktivitis Episkleritis/ Skleritis Uveitis Keratitis Iridozyklitis (-> Glaukom)	Pneumonie Ösophagitis Myokarditis Enterokolitis Pankreatitis Arthritis
Chronische Komplikationen	Persistierender Zoster Narbenbildung (atrophische, hypertrophe Narben) Hypo-/Depigmentierungen Granulomatöse Hautveränderungen Pseudolymphom Psoriasis-Manifestation (Köbner-Phänomen)	Postherpetische Neuralgie Guillain-Barré-Syndrom Myelitis Motorische Neuropathie Bauchwandhernien Zwerchfell-Lähmung Harnblasendysfunktion	Keratitis Chorioretinitis Opticus Neuritis Vasculitis Panophthalmitis Atrophiedes Nervus opticus	

Tabelle 2: Komplikationen des Zosters¹⁵

Als eine weitere Komplikation des Herpes Zoster ist der Zoster mit aberrierenden Bläschen und der Zoster generalisatus zu nennen. Letzterer ist bei nur ca. 1-2% der immunkompetenten Patienten nachweisbar, jedoch deutlich häufiger bei abwehrgeschwächten Patienten, insbesondere AIDS- oder Tumorpatienten. Dabei kommt es zu einer Streuung der Viren in das Blut, was zu einer schweren Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes des Patienten führt.¹⁶ Auch die Diagnosestellung ist in solchen Fällen erschwert, sodass es häufig zu Fehleinschätzungen auf Grund des varizellenartigen Bildes kommt.^{16,17}

Als eine der wichtigsten Komplikationen des Herpes Zoster ist die sogenannte postherpetische Neuralgie zu werten, von der etwa 10-20 % der Zoster-Patienten betroffen sind, da sie zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität führt und schwer zu therapieren ist.

Pathogenetisch ist von einer „entzündlichen Nervenverletzung mit Untergang von peripheren Nervenstrukturen bzw. von Neuronen in den sensorischen Ganglien sowie veränderte[n]

Signalverläufe[n] im zentralen Nervensystem, die während und in der Folge der VZV-Reaktivierung auftreten“ auszugehen.^{18,19}

Dabei geben die betroffenen Patienten Juckreiz, Parästhesien und Hyperästhesien bis hin zu unerträglichen einschießenden Schmerzen an.^{20,21}

Grundsätzlich spielt bei der Entwicklung einer postherpetischen Neuralgie das Alter der Patienten (> 50 Jahre) und die Lokalisation eine entscheidene Rolle. Somit ist beispielsweise der Zoster ophthalmicus als ein besonderer Risikofaktor zu werten. Die Immunkompetenz der Betroffenen scheint keinen Einfluss auf das Ausbilden einer PZN zu haben.^{20,22,23}

1.6 Diagnostik

Normalerweise wird die Diagnose eines Herpes Zoster auf Grund seines typischen klinischen Bildes im Sinne eines unilateralen Erythems mit herpetiform stehenden Bläschen und segmentalen Schmerzen gestellt.

In nicht eindeutigen Fällen oder in der Abgrenzung zu einem Herpes simplex oder anderen blasenbildenden Dermatosen ist es möglich, sich der virologischen Diagnostik zu bedienen.¹⁴

Zum einen können Antikörper im Sinne von VZV-spezifischen Immunglobulinen der Klasse IgG, IgM und IgA nachgewiesen werden.

Dabei „[...]eignen sich vor allem der Enzymlinked immunosorbent assay (ELISA) und die Immunfluoreszenztechnik. Im Gegensatz zum HSV-Rezidiv lässt sich der Zoster serologisch durch einen IgG-Antikörperanstieg und in 50-60% der Fälle auch durch einen IgM und/oder IgA-Antikörpernachweis diagnostizieren, wobei am sensitivsten der VZV-IgA Test ist.“²⁴

Ein nicht standardisiertes Verfahren, welches ausschließlich im Frühstadium des Zosters möglich ist, ist die VZV-Polymerasenkettenreaktion (PCR).^{9,15,25}

Des Weiteren ist es möglich, das Virus direkt in Zellkulturen nachzuweisen oder einen sogenannten „Tzanck-Test“ mit Nachweis von multinukleären Riesenzellen nachzuweisen. Die jeweiligen Verfahren unterliegen jedoch in ihrer Sensitivität dem Antikörpernachweis.^{25,26}

Auch ein elektronenmikroskopischer Nachweis ist möglich, jedoch ist hier die Differenzierung zwischen anderen Herpes-Viren nicht gegeben.^{27,28}

1.7 Therapie

1.7.1 Therapiekriterien des Herpes Zoster

Die Therapie des Herpes Zoster umfasst zum einen die symptomatische und zum anderen die antivirale Therapie, die sowohl oral als auch intravenös verabreicht werden kann.

Grundsätzlich ist es möglich, sich bei der Therapieentscheidung an dem Vorhandensein verschiedener Risikofaktoren zu orientieren. Dabei ist ausschlaggebend, ob mit einem komplizierten Verlauf des Herpes Zoster zu rechnen ist oder nicht. Zur Einschätzung des Therapiebedarfs findet der Zoster-Score der Paul-Ehrlich-Gesellschaft Anwendung.⁹

Indikationen zur systemischen antiviralen Therapie des Zosters:^{9,29,30}

1. Alter über 50 Jahre
2. das weibliche Geschlecht
3. mehr als 50 Effloreszenzen
4. der Befall kranialer und sakraler Dermatome
5. das Auftreten hämorrhagischer Läsionen
6. dermatomaler Schmerz in der Prodromalphase.

Da insbesondere Patienten, die das 50. Lebensjahr überschritten haben, erhöhte Gefahr laufen, an einer postherpetischen Neuralgie zu erkranken oder einen geschwächten Immunstatus aufweisen, sollten diese unbedingt stationär eingewiesen und intravenös behandelt werden.³¹

Auch sonstige abwehrgeschwächte Patienten sowie Patienten mit Befall von Hirnnerven erhöhen die Komplikationsraten und sollten somit intensiviert therapiert werden.

Als weitere Risikopatienten gelten Menschen mit chronischen Ekzemen im Sinne einer Dermatitis atopica, die eine Dissemination der Hauteffloreszenzen auf Grund der geschädigten Hautbarriere wahrscheinlicher macht.^{14,30,32,33}

1.7.2 Therapie des Herpes Zoster

Zur systemischen Therapie des Herpes Zoster bedient man sich folgender Substanzen: Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin.

Diese bezeichnet man als Nukleosidanaloga; als falsche Genombausteine greifen diese in den Replikationsvorgang der Viren ein und verhindern eine Virusreplikation.^{9,30}

Der Erfolg der Behandlung korreliert dabei eng mit dem Therapiebeginn.

Somit sollte möglichst innerhalb von 48-72 Stunden nach Erscheinen der ersten Hauteffloreszenzen mit der systemischen Therapie begonnen werden. Jedoch kann und sollte bei ausgeprägten Befunden und risikobehafteten Patienten auch nach Ablauf des Zeitfensters noch ein Therapieversuch erfolgen.^{34,35}

Zur Behandlung im ambulanten Bereich im Sinne einer oralen Medikation sind vor allem Famciclovir und Valaciclovir in Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit den anderen Substanzen überlegen.^{9,34}

Wirkstoff	Dosierung		Dauer
Valaciclovir	1000 mg	3 x tägl.	7 Tage
Aciclovir p.o.	800 mg	5 x tägl.	7 Tage
Aciclovir i.v.	5- 7,5 mg	3 x tägl.	7 Tage
Aciclovir i.v. (bei immundefizienten Patienten)	8- 10 mg	3 x tägl.	7-10 Tage
Famciclovir p.o.	250 mg	3 x tägl.	7 Tage
Brivudin p.o.	125 mg	1 x tägl.	7 Tage

Tabelle 3: Aktuelle antivirale Therapie des Zoster⁹

Zur systemischen intravenösen Therapie des Herpes Zoster wird das Aciclovir verwendet. Hierbei sollte vor allem auf das Nebenwirkungsspektrum des Aciclovir und, aufgrund der Nephrotoxizität, besonders auf die Kreatinin-Clearance des Patienten geachtet werden. Bei Einschränkungen muss gegebenenfalls die Therapie auf eine zweimalige oder einmalige Gabe pro Tag reduziert werden.^{9,25,33,36}

Die lokale Therapie des Herpes Zoster wird unterschiedlich gehandhabt.

Dabei kommen vor allem im Akutstadium austrocknende Lokaltherapeutika wie z.B. Zinkpasten zum Einsatz. Des Weiteren finden bei Verdacht auf eine Superinfektion auch antibiotikahaltige Cremes Anwendung.^{9,25,37}

Bei einer Beteiligung der Konjunktiven im Rahmen eines Zoster ophthalmicus wird mit aciclovirhaltigen Augensalben behandelt. Zum Ausschluss schwerwiegender Komplikationen sollten die Patienten in jedem Fall einem Augenarzt vorgestellt werden.

Infusionsbehandlungen mit Rheologika kommen beim Zoster oticus und Mitbeteiligung der VII. und VIII. Hirnnerven zum Einsatz. Auch hier sollte unbedingt eine HNO-ärztliche Betreuung gewährleistet sein.^{9,38}

Ein wichtiger Punkt in der symptomatischen Therapie des Herpes Zoster ist die suffiziente Schmerztherapie sowohl im Akut- als auch im chronischen Stadium.

Dabei folgt man einem sogenannten Stufenschema:⁹

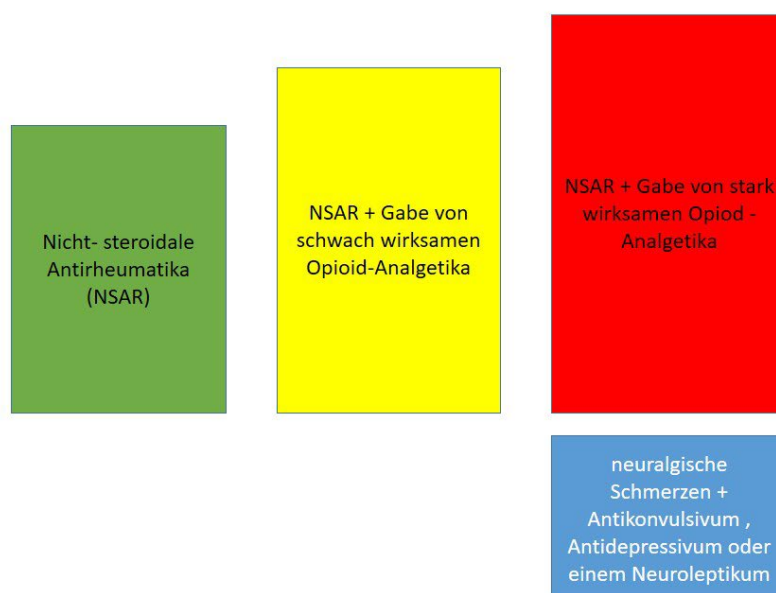


Abbildung 5: Stufenschema neuralgische Zosterschmerzen⁹

Bei ausgeprägten neuralgischen Schmerzen kann die zusätzliche Gabe von einem Antikonvulsivum, Antidepressivum oder einem Neuroleptikum in Erwägung gezogen werden.⁹

Eine Studie aus den USA, Texas 2011, belegt, dass eine suffiziente Schmerztherapie während der akuten Phase der Herpes-Zoster-Erkrankung zu einer Verringerung des Auftretens einer postzosterischen Neuralgie führt.

Die Studie behandelte insgesamt 133 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 64,6 Jahren über sieben Tage mit 1000 mg Valacyclovir 3x täglich, sowie mit Gabapentin 300 mg in aufsteigender Dosierung bis zu einer Gesamtdosis von 3600 mg pro Tag.³³

Die Studienpatienten wurden in regelmäßigen Abständen, bis zu 6 Monate nach Auftreten des Herpes Zoster, zu ihren Schmerzen befragt. Die Auswertung ergab, dass insgesamt nur 9,8% der Patienten eine postherpetische Neuralgie entwickelten, die durchschnittliche Häufigkeit der PZN liegt nach den AWMF Leitlinien mit 10-20% deutlich höher.^{9,33}

1.8 Postzosterneuralgie

Trotz Abheilung des Ausschlags können starke Zoster-Schmerzen als Folge einer Ganglionitis persistieren. Hierbei kommt es zu einer Reorganisation der Hinterhornganglien, sowie Demyelinisierung von peripheren Nervenfasern und small-fiber degeneration.¹⁰ Schmerzen, die länger als drei Monate andauern, werden definitionsgemäß als postzosterische Neuralgie (PZN) bezeichnet. Allerdings tritt die PZN nicht nur als Schmerzen sondern auch als Dysästhesien, Jucken oder Brennen auf.^{26,39}

Die PZN weist eine starke Altersabhängigkeit auf. Die Gesamtinzidenzrate beläuft sich auf 10-15% der Zoster-Patienten. Bei über 50-Jährigen kommt es zu einem deutlichen Inzidenzsprung auf 10-30%. In der Gruppe der über 70-Jährigen gar auf 40-45%. Untersuchungen über die Lebensqualität zeigen hier eine starke sozioökonomische Einschränkung der betroffenen Patienten. Mit der hohen Prävalenz und der Minderung der Lebensqualität stellt die PZN somit eine ernstzunehmende Erkrankung dar.^{40,41}

1.9 Epidemiologie

Da das Varizella-Zoster-Virus als äußerst kontagiös gilt und die Primärinfektion im Sinne der sogenannten Windpocken in den meisten Fällen bereits im Kindesalter stattfindet, sind nach dem 15. Lebensjahr nur noch 10 % der Bevölkerung für eine Infektion anfällig. Damit sprechen wir von einer Durchseuchungsrate von etwa 90%. Der Erkrankungsgipfel liegt bei der Erstinfektion bei einem Alter von 10-14 Jahren.^{32,42}

Vor Einführung der Varizellen-Schutzimpfung 2004 kam es laut Angaben des Robert-Koch-Instituts jährlich zu etwa 750 000 Erkrankungen.

Die Wahrscheinlichkeit für die Gesamtbevölkerung, einmal im Leben an Herpes Zoster zu erkranken, beträgt 10-20%.⁴³

Grundsätzlich ist es möglich, in jedem Alter an einem Herpes Zoster zu erkranken. Da jedoch die Immunabwehr und andere Risikofaktoren eine große Rolle bei der Entstehung spielen, tritt der Herpes Zoster vor allem im höheren Alter auf. Bei über 50-Jährigen liegt die Morbidität bei etwa 5 auf 100.000.^{9,44,45} Bei den über 80-Jährigen sind es bereits mehr als 10 Fälle pro 1000 Personen. Somit sind mehr als die Hälfte aller 85-Jährigen bereits einmal in ihrem Leben an Herpes Zoster erkrankt.^{9,17}

Da jegliche Formen der Immundefizienz zu einer starken Risikoerhöhung führen, an einem Zoster zu erkranken, sind insbesondere Tumor- und transplantierte Patienten sowie HIV-infizierte Personen häufiger und auch schon in jungen Jahren betroffen. Das Gesamtrisiko steigt bei den eben genannten Personen somit auf bis zu 30% an.^{9,26,46}

1.10 Prävention

Seit 2004 wird von der ständigen Impfkommission (STIKO) für Kinder im Alter von 11 bis 14 Monaten die Varizellen-Impfung empfohlen, seit 2009 zwei Impfdosen im Abstand von mindestens vier Wochen, mit dem Ziel der Reduktion von Impfdurchbrüchen, Morbidität, Komplikationen und Erkrankungsfällen bei Risikogruppen.^{2,9}

Studienergebnisse aus den Jahren 2005 bis 2012 bewiesen, dass die Zahl der gemeldeten Varizellen-Fälle um 85% abnahm und sich in allen erfassten Altersgruppen, vor allem bei den 1-4-jährigen Kindern, zeigte.⁴⁷

Jedoch wird vermutet, dass eine Verminderung der Viruszirkulation bzw. Virusexposition ein Risikofaktor für die Entstehung eines Herpes Zoster darstellen könnte. Der Grund dafür sei eine „fehlende exogene Boosterung des Immunsystems“. Die dazugehörigen Sentineldaten zeigen bisher keinen Anstieg der Inzidenz für Herpes Zoster in Deutschland, jedoch scheint es zu einer Verschiebung innerhalb der Altersgruppen zu kommen. Letztendlich müssen die Langzeitbeobachtungen und Studien abgewartet werden.⁴⁸

In den USA wird seit 2005 eine zweifache Varizellen-Impfung durchgeführt. Auch wenn die Daten nicht vollständig übertragbar sind, da in den USA ein abweichendes Impfschema durchgeführt wird, zeigte sich in Langzeitstudien, dass durch die Varizellen-Massenimpfungen die altersadjustierte Rate an Herpes-Zoster-Erkrankungen um 90% zunahm.^{31,48}

Daher wurde 2007 in Europa, basierend auf einer 2005 in den USA publizierten Phase III Studie, ein Impfstoff namens „Zostavax“, bestehend aus atenuierten Lebendviren, zugelassen.⁴⁹

Die Studie zeigte, dass Zostavax die Belastung durch zosterbedingte Schmerzen und Beschwerden um 61 Prozent, die Inzidenz einer PZN um 67 Prozent und das Auftreten eines Herpes Zoster um 51 Prozent, gegenüber den Probanden in der Studie, die mit einem Placebo geimpft wurden, verminderte.⁹

Der Impfstoff darf in Deutschland an Patienten, die das 50. Lebensjahr überschritten haben, an keiner angeborenen oder erworbenen Immunsuppression leiden oder immunsuppressive Medikamente einnehmen, angewendet werden.^{43,50}

Diskutiert wird die noch unklare Dauer des Impfschutzes und die teilweise nicht zu vernachlässigenden Nebenwirkungen wie z.B. kardiovaskuläre Komplikationen, anaphylaktische Reaktionen oder Störeffekte im Bereich des Nervensystems.^{25,50}

2. Zielstellung

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist es, den Zusammenhang zwischen der Therapie einer Reaktivierung einer Varizella-Zoster-Infektion im Sinne eines Herpes Zoster und dem Auftreten von postzosterischen Neuralgien zu eruieren. Hieraus sollen dann Rückschlüsse gezogen werden, ob eine Therapie frühzeitig eingesetzt werden sollte oder diese doch obsolet ist, um mögliche PZN zu vermeiden.

Eine These der vorliegenden Studie ist, dass die kombinierte Therapie aus Aciclovir und Pregabalin das Auftreten einer postzosterischen Neuralgie deutlich reduzieren kann.

Da das Vorkommen von PZN in Deutschland stetig zunimmt⁹, stellt sich diese Arbeit die folgenden Fragen:

1. Hilft ein frühzeitiger Einsatz von antiviralen Mitteln, eine PZN zu vermeiden/ die Intensität zu verringern?
2. Hilft ein frühzeitiger Einsatz von analgetischer Therapie, eine PZN zu vermeiden/ die Intensität zu verringern?
3. Hilft ein frühzeitiger Einsatz von supportiven Antikonvulsiva zur analgetischer Therapie, eine PZN zu vermeiden/ die Intensität zu verringern?

3. Material und Methoden

3.1 Studienaufbau und Datenerfassung

Die Datensammlung dieser retrospektiven Studie zur Darstellung und Analyse des Schmerzverhaltens von hospitalisierten Patienten mit Herpes Zoster basiert auf Akten von Patienten aus den Jahren 2011-2012, die sich aufgrund eines Herpes Zoster stationär in der Universitäts-Hautklinik Rostock befunden haben. In den Jahren 2011 und 2012 wurden die Patienten bei der Aufnahme, während des stationären Aufenthaltes sowie am Tag der Entlassung nach der Art und Intensität ihrer Schmerzen befragt. Um den Patienten eine Hilfestellung zu geben, wurde zur Schmerzangabe standardmäßig die numerische Rating-Skala verwendet. Hier wird dem Patienten eine Zahlenskala von 0-10 vorgegeben. 0 entspricht „keinen Schmerzen“, 10 entspricht „unerträglichen Schmerzen“. Die eigenen Schmerzen sollen nun vom Patienten in der entsprechenden Zahlenkategorie eingeordnet werden. Da sich die Dokumentation, den stationären Aufenthalt betreffend, als lückenhaft darstellte, wurde sich bei der Datenaufnahme auf die Erfassung der Schmerzen bei Aufnahme und Entlassung beschränkt. Zudem wurde standardmäßig neben den Schmerzen auch die Einnahme und Dauer einer aufgrund des Zosters angesetzten medikamentösen Vortherapie erfragt, sowie das Datum dokumentiert, an dem sich erste sichtbare Symptome, wie das Auftreten von Bläschen, zeigten. Das Alter des Patienten und die medikamentöse Therapie während des stationären Aufenthaltes konnte aus dem Visitenbogen der stationären Akte entnommen werden.

Die Einsicht in die Patientenakten der dermatologischen Klinik der Universität Rostock war zum Zeitpunkt der Datenerhebung durchgängig möglich.

Die Datenerhebung erfolgte durch die Sichtung der Patientenakten und der anschließenden Aufführung in einer Excel-Tabelle. Aus Datenschutzgründen wurden alle Patientendaten mittels eines Zahlencodes pseudonymisiert und zur Auswertung nur der pseudonymisierte Datensatz verwandt.

3.2 Fragebögen

Zur Detektion des Schmerzverhaltens und des Schmerzverlaufes sechs Monate nach dem stationären Aufenthalt in der Universitäts-Hautklinik wurden Fragebögen erstellt (siehe Anlage 1 und Anlage 2).

Der erste Fragebogen (Anlage 1) besteht aus der Belehrung über das Datenschutzgesetz und dem Hinweis auf Freiwilligkeit und Vertraulichkeit. Der Patient willigt mit seiner Unterschrift an der Teilnahme dieser retrospektiven Studie ein, andernfalls werden seine Daten verworfen.

Für den zweiten Fragebogen (Anlage 2) werden, um eine schnelle und leichte Beantwortung zu gewährleisten, geschlossene Fragen gewählt. Dieser Fragetyp bietet den Vorteil einer vereinfachten Auswertung. Teilnehmer können in Gruppen zusammengefasst werden und eine bessere Vergleichbarkeit untereinander ist möglich. Zur Schmerzdetektion wurde sich wieder die numerische Rating-Skala (von 0-10) zu Nutzen gemacht. Der zweite Fragebogen unterteilt sich wie folgt: Angaben zum Erkrankungszeitpunkt sowie die Entwicklung des Schmerzverhaltens mit jeweiliger Einordnung auf der numerischen Rating-Skala 6 Monate nach dem stationären Aufenthalt sowie dem aktuellen Schmerzverhalten.

Zudem wurde nach der Einnahme von Schmerzmedikamenten unmittelbar nach der Entlassung aus dem Krankenhaus und 6 Monate nach der Entlassung gefragt. Die Schlussfrage bezieht sich auf den Charakter der angegebenen Schmerzen.

Insgesamt beantworteten, mit einer überraschend positiven Bilanz, von den 266 dokumentierten Patienten, die sich von 2011 bis 2012 stationär aufgrund eines Herpes Zoster in der Universitäts-Hautklinik Rostock befanden, 255 die postalische Umfrage. Nur wenige Briefe kamen aufgrund von Umzug oder Tod des Probanden an den Absender zurück.

3.3 Statistik

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde neben dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel die SPSS Version 20 verwandt. Alle Werte werden als Mittelwert angegeben. Die Überprüfung der Signifikanz auftretender Korrelationen zwischen den Mittelwerten erfolgte mittels ANOVA (*Least Significant Difference*, LSD) bzw. t-Test. Als generelles Signifikanzniveau wurde 0,05 (5%) gewählt.

Zur Überprüfung der Normalverteilung der Variablen wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt. Da die meisten Variablen nicht normalverteilt waren, wurden als nicht-parametrische Tests der Spearman-Rho- sowie der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Weiter

wurden die Daten mittels multipler linearer Regressionen untersucht. Hierzu wurde die Rückwärtsmethode mit Ausschluss nicht-korrelierender Variablen verwandt, um die Kofaktoren mit dem größten Koeffizienten zu bestimmen.

4. Ergebnis

4.1 Studienpopulation

Es wurden im Zeitraum von 2011 bis 2012 insgesamt 266 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von dieser Studiengruppe beantworteten 255 Patienten die postalische Umfrage zum Schmerzverlauf. Die 11 Patienten, die somit nicht an der postalischen Umfrage aufgrund von Tod oder Fortzug teilgenommen haben, wurden in den folgenden Berechnungen in Hinsicht auf die Altersverteilung, Lokalisation des Zosters und medikamentöser Therapie trotzdem berücksichtigt. Lediglich in die Untersuchungen sowie die graphische Darstellung zur Schmerzentwicklung wurden diese 11 Patienten nicht mit einbezogen.

	Gesamt Häufigkeit (Prozent)	Teilgenommen follow-up Häufigkeit (Prozent)
Männlich	125 (46,99%)	120 (47,05%)
Weiblich	141 (53,01%)	135 (52,95%)
Summe	266	255

Abbildung 6: Teilnahme / Probanden

Von den insgesamt 266 Probanden waren 125 männlich (46,99%) und 141 weiblich (53,01%). 255 Probanden beantworteten die postalische Umfrage nach 6 Monaten und teilen sich ein wie folgt: 120 (47,05%) männliche Probanden und 135 (52,95%) weibliche Probanden.

Die Aufteilung der Altersstruktur erfolgte aufgrund der bekannten Inzidenz in der Bevölkerung in Abschnitte:

0-49 Jahre, 50-69 Jahre, >70 Jahre.

Hier zeigte sich eine statistische Häufung der Patienten >70 Jahre mit einer Gesamtanzahl von 137 (50,7%). 83 waren (30,9%) im Alter von 50-69 Jahren und 35 im Alter von 0-49 Jahren (14%). Das durchschnittliche Alter betrug 69,2 Jahre.

4.2 Schmerzen bei Aufnahme / Entlassung

Zur genauen Differenzierung der Schmerzen wurde die visuelle Analogskala zur Hand genommen. Hierbei werden die Schmerzen zunehmend von 1 bis 10 beschrieben.

Bei Aufnahme beschrieben 7,2% der Patienten keine Schmerzen. Leichte Schmerzen (VAS 1-3) gaben 18,7% der Befragten an. 37,4% der Patienten hatten milde (VAS 4-6) und 32% starke Schmerzen (VAS 7-10). Somit besteht bei mehr als der Hälfte der Patienten eine unkontrollierte Schmerzsituation bei Aufnahme.

Schmerzen VAS	Häufigkeit (Prozent)
0	20 (7,2%)
1-3	53 (18,7%)
4-6	104 (37,4%)
7-10	89 (32%)

Abbildung 7: Schmerzen bei Aufnahme

Bei Entlassung zeigte sich eine gebesserte Gesamtsituation. 57,6% der Patienten waren bei Entlassung beschwerdefrei (VAS 0). Leichte Schmerzen hatten noch 28,8% der Patienten. Milde Schmerzen waren bei noch 7,6% vorhanden. Nur zwei Patienten (0,4%) gaben bei Entlassung noch starke Schmerzen an.

Schmerzen VAS	Häufigkeit (Prozent)
0	161 (57,6%)
1-3	81 (28,8%)
4-6	22 (7,6%)
7-10	2 (0,4%)

Abbildung 8: Schmerzen bei Entlassung

Die Definition einer PZN traf hier auf 43 Patienten zu (16,8%) . Hier lag der mittlere Schmerzwert bei 1,3.

Schmerzen bei	Aufnahme	Entlassung	6 Monatskontrolle
Insgesamt	5,13	0,97	0,56
0-49 Jahre	4,85	0,5	0,19
50-69 Jahre	5,23	1,01	0,8
>70 Jahre	5,13	1,03	0,52

Abbildung 9: Schmerzen im Mittel, aufgeteilt nach Altersgruppen

Abbildung 9 zeigt die durchschnittlich angegebenen Schmerzwerte auf der VAS, aufgeteilt nach Altersgruppen.

Hierbei zeigt sich, dass bei >50-Jährigen die Schmerzen zunehmen. So sind in der Gruppe bis 50 Jahre die durchschnittlichen Schmerzen bei Aufnahme unter 5 auf der VAS. Ab 50 Jahren steigen die Schmerzen bei Aufnahme auf > 5 auf der VAS, wobei diese bei > 70-Jährigen im Mittel geringfügig abnehmen.

Bei Entlassung lagen die Schmerzen bei den unter 50-Jährigen ebenfalls niedriger als die der über 50-Jährigen, wobei hier kein signifikanter Unterschied besteht.

In der Kontrolle nach 6 Monaten sind bei allen Altersgruppen die Schmerzen <1 auf der VAS. Wobei die stärksten Schmerzen bei den Patienten zwischen 50-69 Jahren persistieren.

Schmerzen bei	Aufnahme	Entlassung	6 Monatskontrolle
Männer	4.96	0.91	0.55
Frauen	5.29	1.03	0.57
P	0,365	0,342	0,789

Abbildung 10: Schmerzen im Verlauf, nach Geschlechtern aufgeteilt

Bei den Männern bestehen in der Tendenz niedrigere durchschnittliche Schmerzen (siehe Abb. 10). Im Verlauf nehmen diese ebenfalls stringenter ab.

Durchschnittlicher Schmerzgrad bei Aufnahme, Entlassung und Kontrolluntersuchung

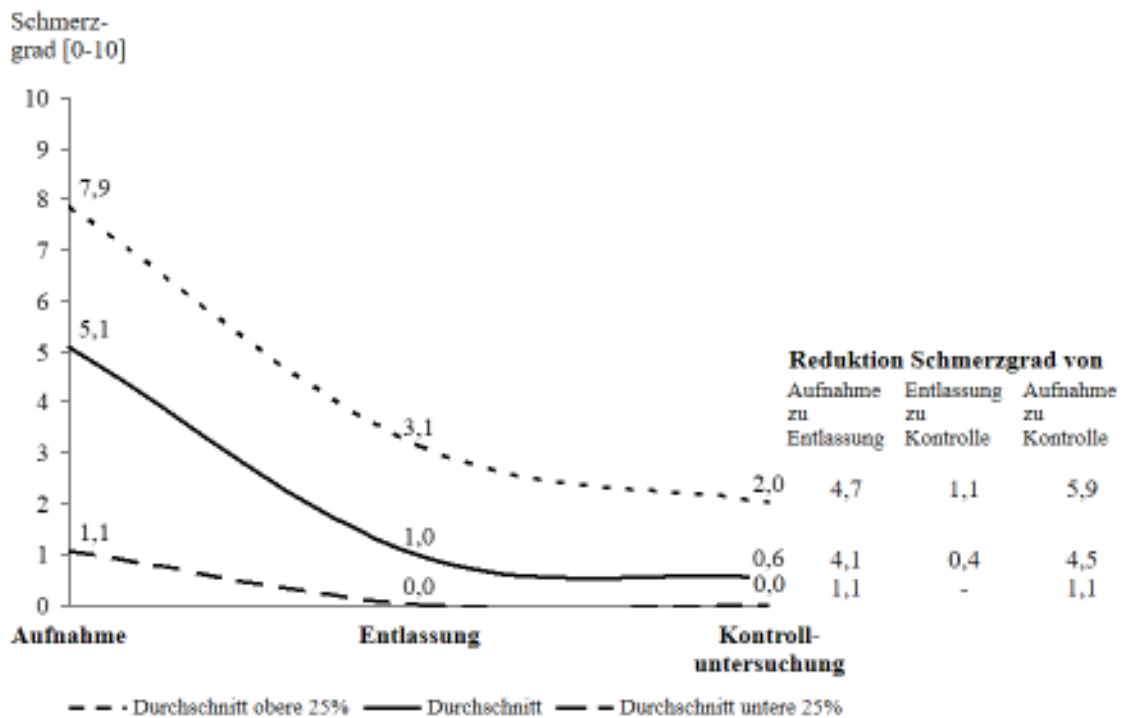


Abbildung 11: Durchschnittlicher Schmerzgrad im Studienzeitraum

4.3 Vortherapien vor Aufnahme

Bei 78 Patienten (29,3%) bestand eine zosterspezifische Vortherapie, also eine ambulant eingeleitete Therapie mit antiviralen Medikamenten. 61,5% der vorbehandelten Patienten waren weiblich, nur 38,5% männlich.

Geschlecht	Vortherapie	Keine Vortherapie
	Absolut	Absolut
männlich (Prozent)	30 (38,5%)	94 (50%)
weiblich (Prozent)	48 (61,5%)	94(50%)

Abbildung 12: Vortherapie bei Aufnahme

Mit 65% waren die meisten Patienten ambulant mit Brivudin vorbehandelt worden (siehe Abb.13). Die restlichen 29% wurden mit Aciclovir vorbehandelt. Die durchschnittliche Dauer der Vortherapie war bei Brivudin 3,76 Tage bei Aciclovir 4,1 Tag.

Therapie	Häufigkeit (Prozent)	Dauer Vortherapie in Tagen (gemittelt)
Brivudin	51 (65%)	3,76
Aciclovir	27 (35%)	4,1
P		0,078

Abbildung 13: Aufteilung zosterspezifische Therapie

Zudem bestand bei 15 Patienten eine Vortherapie mit anderen nicht zosterspezifischen Medikamenten.

4.4 Schmerzen bezogen auf die Vortherapie

Vortherapie	Schmerzen bei Aufnahme (gemittelt)
Aciclovir	5.5
Brivudin	4,59
p	0,039*

* =Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau zweiseitig signifikant

Abbildung 14: Schmerzen bezogen auf die Vortherapie

Bezogen auf die Vortherapie zeigte sich, dass mit Aciclovir vorbehandelte Patienten bei Erstaufnahme einen signifikant höheren VAS-Schmerzwert als solche mit Brivudin haben (5.5 vs. 4.59).

Vortherapie	Schmerzen bei Entlassung (gemittelt)	6 Monatskontrolle (gemittelt)
Aciclovir	0,63	0,38
Brivudin	0,95	0,49
P	0,036*	0,045*

* =Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau zweiseitig signifikant

Abbildung 15: Schmerzen bezogen auf die Art der Vortherapie

Bei Entlassung zeigt sich hingegen, dass die mit Aciclovir vortherapierten Patienten einen signifikant niedrigeren VAS-Schmerzwert angeben als die mit Brivudin (0,63 vs 0,95). Analog dazu ist der follow-up Wert ebenfalls deutlich niedriger (0,38 vs 0,49).

4.5 Zeitpunkt der stationären Aufnahme in Bezug auf den Beginn der Erkrankung

Bei Aufnahme lag bei 21% der Patienten der Beginn der Erkrankung länger als 3 d zurück. Hier war der Schmerzwert der VAS signifikant höher als bei den Patienten, deren Krankheitsbeginn weniger als 3 Tage bei Aufnahme zurücklag (4,3 vs 6,1; siehe Abb. 16).

Beginn der Erkrankung	Anzahl (Prozent)	Schmerzwert VAS bei Aufnahme(gemittelt)	Schmerzwert VAS bei Entlassung (gemittelt)
kürzer als 3 d	210 (79%)	4,3	0,87
länger als 3 d	56 (21%)	6,1	1,02
p		0,032*	0,025*

* =Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau zweiseitig signifikant

Abbildung 16: Bezug Beginn der Erkrankung und Schmerzwert

Beginn der Erkrankung	Schmerzwert VAS bei 6 Monatskontrolle
Kürzer als 3d	0,45
Länger als 3d	0,51
p	0,033

* =Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau zweiseitig signifikant

Abbildung 17: Erkrankungsbeginn bei Aufnahme und VAS 6 Monatskontrolle

4.6 Vorbestehende analgetische Medikation bei Aufnahme

Im ausgewählten Patientenkollektiv zeigte sich, dass 72,9 % der Patienten bei Aufnahme eine Schmerztherapie hatten. Der Schmerzwert dieser Patienten lag bei 4,3 auf der VAS. Die Patienten ohne Schmerztherapie hatten einen nicht signifikant niedrigeren Wert von 4,1 auf der VAS.

Bei Aufnahme hatten nur 7,5% der Patienten eine supportive Schmerzmedikation i.S. eines Antikonvulsivums, Antidepressivums oder Neuroleptikums. Diese Patienten hatten in der Tendenz

einen leicht höheren Wert auf der VAS (5,1 vs 4,87).

	Häufigkeit bei Aufnahme	Schmerzwert VAS (gemittelt)
keine Analgesie	72 (27,1%)	4,1
Analgesie	194 (72,9%)	4,3
keine supportive Analgesie	246 (92,5%)	5,1
supportive Analgesie	20 (7,5%)	4,87
P		0,093

Abbildung 18: Vortherapie und Schmerzen

4.7 Verteilung des Zosters bezogen auf Dermatome

	Kopf-/Halsbereich	Thorax	Lumbal/ untere Extremität
Alle Altersgruppen	189 (71%)	41 (15,4%)	36 (13,5%)
0-49 Jahre	22 (73,3%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)
50-69 Jahre	54 (75%)	9 (12,5%)	9 (12,5%)
>70 Jahre	113 (68,9%)	28 (17,1%)	23 (14%)

Abbildung 19: Verteilung des Zosters / Altersgruppen

Bei der Dermatomverteilung des Zosters in der ausgewählten Patientenkohorte zeigt sich eine deutliche Häufung im Kopf-/Halsbereich (71%), gefolgt von thorakalen Zostern und solchen des lumbalen Bereich und der unteren Extremität in etwa gleichem Verhältnis.

Auch aufgeteilt nach Altersgruppen zeigt sich, dass die meisten stationären Patienten einen Zoster im Kopf-/Halsbereich haben (68,9%). Zu etwa gleichen Teilen kommt es zum Befall des Thorax oder des lumbalen Bereichs / der unteren Extremität (s. Abb 19).

	Schmerzen bei Aufnahme	Entlassung	6Monatskontrolle
Lokalisation Zoster			
Kopf-/Halsbereich	5,6	0,61	0,42
Thorax	4,9	0,54	0,34
Lumbal/ untere Extremität	5,8	0,43	0,37
p	0,341	0,875	0,435

Abbildung 20: Lokalisation Zoster und Schmerzen

Schaut man sich die gemittelten Schmerzwerte bezogen auf die Lokalisation des Zosters an, sieht man, dass besonders im Kopf-/Halsbereich stärkere Schmerzen als in anderer Lokalisation auftraten (siehe Abb. 20).

4.8 Therapie während des stationären Aufenthaltes

Während des stationären Aufenthaltes erhielten alle Patienten bedarfsadaptiert Schmerzmittel. Analog der Schmerzen wurde nach o.g. Therapieregime behandelt. Bei Entlassung erhielten 14% der Patienten eine Therapie nach Stufe 2. Mit 83,9% erhielten die meisten Patienten ein nicht-steroidales Antirheumatikum (Stufe 1).

Schmerzschema bei Entlassung Häufigkeiten (Prozent)

Stufe 1	223 (83,9%)
Stufe 2	37 (13,9%)
Stufe 3	6 (2,2%)

Abbildung 21: Häufigkeiten Schmerztherapie

Supportiv wurde bei 84,2% eine Therapie mit Pregabalin eingeleitet. Bei 14,6% der Patienten wurde auf eine supportive Therapie verzichtet. 3 Patienten erhielten aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsspektrums oder Interaktionen mit bestehender Medikation eine andere Therapie. Hinsichtlich der Schmerzen zeigte sich, dass die Patienten, bei denen auf eine supportive Therapie verzichtet wurde, ein deutlich höheres Schmerzlevel bei Entlassung wie auch im follow-up hatten.

Supportive Therapie bei Entlassung	Häufigkeit (Prozent)	Schmerzwert VAS (gemittelt) bei Entlassung	6Monatskontrolle
Pregabalingabe	224 (84,2%)	0,67	0,42
Keine	39 (14,6%)	0,83	0,62
Andere Therapie	3 (1,13%)	0,5	0,5
P		0,026*	0,020*

* =Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau zweiseitig signifikant

Abbildung 22: Korrelation supportive Therapie und Schmerzwerte

Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes betrug bei allen Patienten gemittelt 7,1 Tage. Im Durchschnitt erfolgte in dieser Zeit die Aufdosierung mit Pregabalin auf gemittelt 127,4 mg.

Bezogen auf die Pregabalindosis zeigte sich keine eindeutige Korrelation zwischen der Menge und dem Schmerzwert bei Entlassung und in der 6 Monatskontrolle. Zur Vereinfachung wurden die Dosierungen von Pregabalin in 3 Gruppen aufgeteilt (<125 mg, 125-250 mg, > 250 mg; siehe Abb.23).

Pregabalindosis	Häufigkeit	VAS bei Entlassung	VAS bei 6Monatskontrolle
<125mg	131	0,75	0,42
125– 250 mg	86	0,68	0,54
>250 mg	49	0,73	0,43
P		0,354	0,621

Abbildung 23: Pregabalindosis korreliert mit Schmerzen bei Entlassung / 6 Monate

In der Korrelation der absoluten Pregabalindosis und dem Schmerzwert bei Entlassung und nach 6 Monaten zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang.

Insgesamt bestand nach 6 Monaten bei 16,8% der Patienten noch eine Therapie mit Pregabalin. Die gemittelte Dosis hier war 123,1.

Pregabalintherapie nach 6 Monaten	Häufigkeit (Prozent)	VAS bei 6 Monatskontrolle
ja	43 (16,8%)	0,52
nein	212 (83,2%)	0,43
p		0,269

Abbildung 24: Pregabalintherapie 6 Monatskontrolle und Schmerzen

Während des stationären Aufenthaltes erhielten alle Patienten Aciclovir als spezifische Therapie. Errechnet wurde diese nach der gängigen Dosierungsanweisung 5 mg/kgKG bzw. 10 mg /kgKG dreimal täglich bei systemischer bzw. neurologischer Beteiligung.

Die Dosis wurde nach gängigen Kriterien an die Nierenfunktion angepasst und betrug im Mittel 1507,5 mg/d.

4.9 Schmerzen bei kombinierter Therapie Pregabalin / Aciclovir

Insgesamt wurden 84,2% der Patienten mit der kombinierten Therapie von Pregabalin und Aciclovir behandelt.

Bei Entlassung betrug der gemittelte Schmerzwert für diese Patientengruppe 0,68 auf der VAS.

Da alle Patienten mit der nierenadaptiert gleichen Menge Aciclovir behandelt wurden, sind die gemittelten Schmerzwerte analog zu den Pregabalindosen; nimmt man die Komedikation Aciclovir und Pregabalin, zeigt sich eine signifikante Reduktion der Schmerzen gegenüber der Kontrollgruppe (siehe Abb. 24). Eine eindeutige Korrelation zu höheren Dosen Aciclovir und Pregabalin konnte nicht gezeigt werden. Betrachtet man nur die Patienten mit persistierenden Schmerzen nach 3-6 Monaten, liegt der durchschnittliche Schmerzwert auf der VAS bei 2,0.

Durchschnittlicher Schmerzgrad in Abhängigkeit von Neuralgie

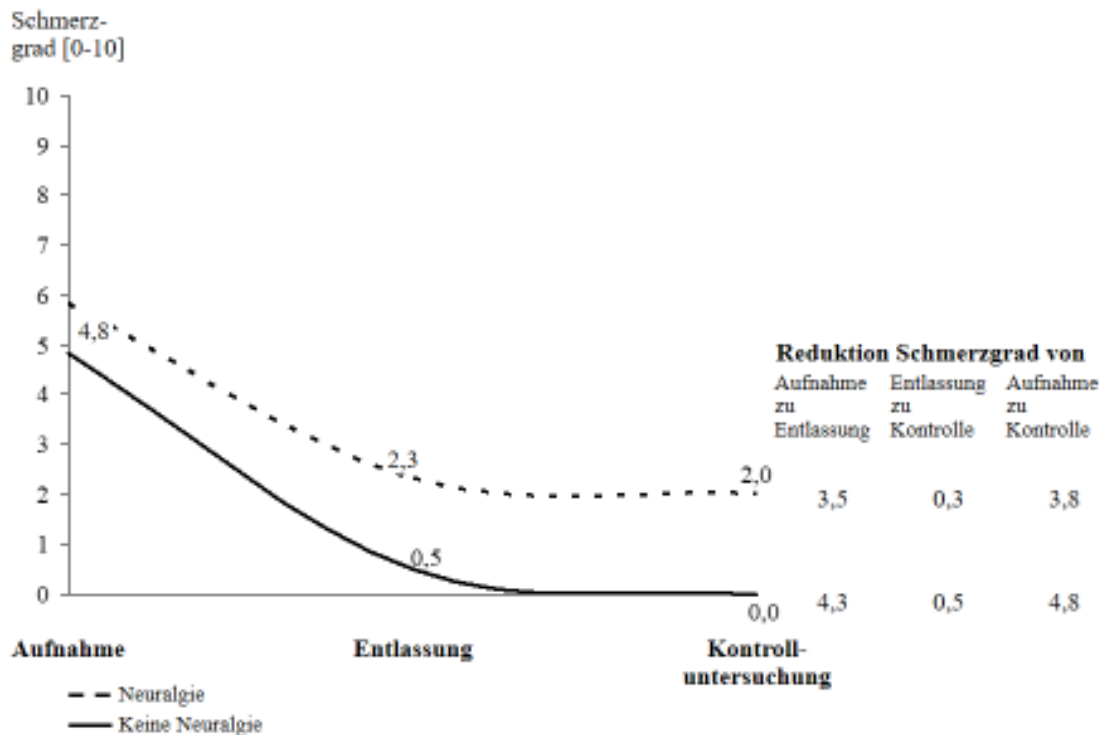


Abbildung 25: Durchschnittlicher Schmerzgrad in Abhängigkeit von Neuralgie

4.10 Lineare Gesamtmodelle

Zur Erarbeitung eines linearen Vorhersagemodells für die Ausbildung einer PZN wurden Regressionsanalysen mit der Höhe des Schmerzwertes bei Aufnahme, dem Alter, den erhobenen Vortherapien, der Dauer der Erkrankung bei Aufnahme und der Pregabalindosis bei Entlassung durchgeführt. Dieses Modell soll dazu dienen, die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung einer PZN vorherzusagen.

PZN (= VAS > 3 nach 6 Monaten)	Koeffizient	p
Schmerz bei Aufnahme	0,027	0,018*
Alter	0,031	0,023*
Vortherapie	-0,025	0,016*
Dauer der Erkrankung bei Aufnahme	0,011	0,289
Pregabalindosis bei Entlassung	0,008	0,368

* =Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau zweiseitig signifikant

Abbildung 26: lineares Gesamtmodell zur Vorhersage einer PZN

Hier zeigt sich für die Höhe des Schmerzwertes bei Aufnahme, das Alter und für eine bestehende Vortherapie bei Aufnahme eine positive Korrelation.

5. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, einen potenziellen Zusammenhang zwischen der Ausbildung einer postzoster Neuralgie und verschiedenen Therapieregimen zu eruieren.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das lineare Vorhersagemodell zeigt einzig für die Höhe des Schmerzwertes bei Aufnahme, das Alter und eine bestehende Vortherapie einen prädikativen Aussagewert für das Auftreten einer PZN.

Zunehmendes Alter sowie eine bestehende Therapie bei Aufnahme sind Prädiktoren für stärkere Schmerzen sowohl bei Aufnahme als auch im Verlauf.

Im Mittel haben Männer tendenziell weniger Schmerzen als Frauen. Eine Vortherapie mit Aciclovir zeigt im Mittel einen signifikant reduzierteren Schmerzwert im follow-up als eine solche mit Brivudin. Zudem zeigt eine Aufnahme innerhalb der ersten 3 Tage nach Krankheitsbeginn einen signifikant erniedrigten Schmerzwert in der 6 Monatskontrolle.

Bei Aufnahme hatten nur 7,5% der Patienten eine supportive Schmerzmedikation i.S. eines Antikonvulsivums, Antidepressivums oder Neuroleptikums. Diese Patienten hatten im Mittel einen leicht höheren Wert auf der VAS.

Während des stationären Aufenthaltes erhielten 84,2% der Patienten Pregabalin als supportive Therapie zu den herkömmlichen Analgetika. Die gemittelte Pregabalindosis lag bei 127,4 mg. Nach 6 Monaten nahmen noch 16,8% der Patienten Pregabalin ein.

Es konnte eine signifikante Verbesserung des Schmerzwertes nach der Einnahme von Pregabalin aber nicht nach Dosierung gestaffelt nachgewiesen werden. Mit gleichzeitiger Komedikation mit Aciclovir zeigt sich in der vorliegenden Studie eine gute Prävention vor PZN.

5.2 Vergleich mit anderen Studien

Der Begriff der PZN wird in der Literatur sehr heterogen definiert. Jackson et al. definieren ihn als persistierenden Schmerz > 6 Monate.⁵¹ Bei Tyring et al. ist es ein persistierender Schmerz nach dem Abheilen der zoster typischen Läsionen.³⁶ Als persistierenden Schmerz nach der Abheilung der Effloreszenzen oder 3 Monate nach Studienschluss definierten Dworkin et al. PZN in ihrer Studie.⁵² Lapolla et al. definierten die PZN als persistierende Schmerzen von > 3 auf der VAS 3 Monate nach Bläschenbildung.³³ Definiert man die PZN wie in der vorliegenden

Studie als anhaltende Schmerzen über 3 Monate nach Eintreten des Zosters liegt die Gesamtprävalenz bei 18% der über 50-jährigen Zoster-Patienten.

In der vorliegenden Studie ist die Prävalenz mit 16,8% der Patienten dementsprechend im Rahmen der bekannten Studien.

Sieht man sich die Altersstruktur anderer Studien an, wird hier deutlich, dass das Alter der vorliegenden Studie mit gemittelten 69,2 Jahren ebenfalls im Rahmen liegt (Lapolla et al. 64,6,³³ Dworkin et al. 56,9, ⁵²Tyring et al. 49,1³⁶).

Angesichts der verschiedenen Therapien zeigte sich beim Einsatz von Famciclovir bei Tyring et al. sowie Dworkin et al. eine durchschnittliche Schmerzlinderung nach 20 Tagen. Bei Tyring et al. entwickelten als Surrogatparameter 44% eine PZN. Allerdings kam es in der Risikogruppe der über 50-Jährigen bei der Einnahme von 500 mg Famciclovir zu einer schnelleren Linderung der PZN. Dworkin et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls einen positiven Effekt von Famciclovir auf die Reduktion von Schmerzen im Sinne einer PZN aufzeigen. Hierbei zeigten sich die Effekte erst nach 3 Monaten im Vergleich mit der Placebogruppe ^{36,52}

Aciclovir oral wurde mit einer Dosis von 800 mg 5mal täglich in den Studien der Metaanalyse von Jackson et al. angewandt. Hierbei zeigte sich eine Reduktion des Auftretens von PZN nach 6 Monaten von Beginn der Erkrankung an um 46%. Die Studie gibt allerdings keinen quantitativen Schmerzwert bei Einschluss in die Studie an, sodass letztlich nur eine absolute Aussage getroffen werden kann und keine Rückschlüsse auf eine etwaige Verbesserung bestehender Schmerzen. ⁵¹

Lapolla et al. haben in ihrer Studie von 2011 erstmals die Effekte einer Kombinationstherapie von Valaciclovir und Gabapentin auf das Outcome PZN als primären Endpunkt untersucht. Hierbei wurden den Patienten über 7 Tage 1000 mg Valaciclovir dreimal täglich sowie über 4 Wochen eine steigende Dosis von Gabapentin bis zu einer Maximaldosis von 3600 mg täglich verordnet. In der vergleichsweise kleinen Studienkohorte mit 133 Patienten (Mittleres Alter 64,4) kam es zu einer Inzidenz von PZN nach 6 Monaten von nur 9,8%. Hierbei wurde die Gabapentintherapie für vier Wochen bei allen Patienten fortgeführt. Nach den 4 Wochen wurde bei Patienten mit einem Schmerzwert <4 auf der VAS die Therapie mit Gabapentin beendet. Patienten mit einem höheren Schmerzwert wurde eine Fortführung der Therapie angeboten, allerdings nicht länger als 9 Wochen, sodass das Vorhandensein von Schmerzen

nach 3 Monaten im Sinne einer PZN hier nicht durch eine Gabapentingabe maskiert wird. In unserer vorliegenden Studie haben nur Patienten mit Schmerzen nach 3 Monaten noch Pregabalin eingenommen, sodass hier ebenfalls von einer nicht maskierten absoluten Zahl ausgegangen werden kann.³³

Vergleicht man diese Daten mit der vorliegenden retrospektiven Studie zeigt sich, dass das Vorkommen einer PZN nicht signifikant gegenüber anderen Therapien gesenkt wurde. Bei kleiner Kohorte und geringerem Durchschnittsalter zeigt die Therapie von Lapolla hier eine geringere Inzidenz von PZN und somit prinzipiell eine Überlegenheit. Bedacht werden muss die kleine Patientenkohorte von Lapolla et al.. Zudem ist bekannt, dass ein Zoster im Kopf-/Halsbereich generell häufiger zu einer Chronifizierung der Schmerzen im Sinne einer PZN führt, in der vorliegenden Studie wurden 71% Patienten mit Zoster im Kopf-/Halsbereich behandelt. Laut Angaben waren dies in der Studie von Lapolla et al. mit 35% deutlich weniger, sodass hier ebenfalls eine Ursache für die vermeintliche Reduktion der Inzidenz der PZN zu finden ist.

5.3 Limitationen der Studie

In der vorliegenden Studie wurde aufgrund der retrospektiven Anlage keine eindeutige Aufdosierung von Pregabalin vorgegeben. Aciclovir wurde in Studien als äquivalent in der Prävention von PZN mit Famciclovir und Brivudin getestet.^{53,54} Aufgrund der hohen Inzidenz von PZN und der damit einhergehenden Reduktion der Lebensqualität sollte sich dieser retrospektiven Studie ggf. eine prospektive Studie mit Vergleich Aciclovir + Gabapentin / Aciclovir + Pregabalin mit eindeutigem Dosierungsschema anschließen. Ggf. könnte so unter Einbeziehung von Risikofaktoren ein Dosierungsschema zur Prävention einer PZN entwickelt werden. Anhand der bekannten Risikofaktoren sollte ggf. eine eindeutige Empfehlung für Patienten >50 mit immunkompromittierender Erkrankung, mehr als 50 Bläschen, kranialer Lokalisation und Stärke der Schmerzen bei Manifestation >4 (VAS) erarbeitet werden.³⁹

5.4 Ausblick

Durch die Einführung des Herpes-Zoster-Subunit-Totimpfstoff zeigt sich eine Abnahme der Inzidenz der PZN. Empfohlen wird der Impfstoff für Patienten ab einem Alter von 50 Jahren, mit Immunsuppression. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde in mehreren Studien für immunsupprimierte Patienten bewiesen. Bedacht werden muss, dass es auch zu einer

Reaktivierung der Impfviren, die in den Neuronen persistieren, kommen kann. Nachgewiesen werden kann dies nur durch DNA-Genotypisierung.^{9,55}

Ein neuer Therapieansatz bezogen auf die Therapie von bestehenden PZN besteht in der wiederholten epiduralen bzw. paravertebralen Nervenblockade unter Benutzung von Lokalanästhetika und Steroiden.^{56,57}

Aufgrund der Häufigkeit sowie deutlichen Einschränkung der Lebensqualität wird es auch in Zukunft weitere Studien zu diesem Thema geben. Ein Vorschlag wäre hier eine randomisierte Studie mit dem Vergleich von antiviralen Therapiemaßnahmen wie Aciclovir bzw. Brivudin in Kombination mit analgetischen Maßnahmen medikamentös und nichtmedikamentös zur Prävention einer PZN.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Herpesviridae¹ Fehler! Textmarke nicht definiert.

Tabelle 2: Komplikationen des Zosters¹³ Fehler! Textmarke nicht definiert.

Tabelle 3: Aktuelle antivirale Therapie des Zoster⁸ Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Heubnersche Sternenkarte bei Windpocken ¹	9
Abbildung 2: A) Schematische Darstellung des allgemeinen Aufbaus eines Herpesvirion B) Elektronenmikroskopie eines Herpesvirus ⁸	12
Abbildung 3: Herpes zoster thorakalis ¹	14
Abbildung 4: Einteilung Dermatome ¹¹	14
Abbildung 5: Stufenschema neuralgische Zosterschmerzen ⁹	20
Abbildung 6: Teilnahme Probanden	28
Abbildung 7: Schmerzen bei Aufnahme	29
Abbildung 8: Schmerzen bei Entlassung	29
Abbildung 9: Schmerzen im Mittel aufgeteilt nach Altersgruppen	30
Abbildung 10: Schmerzen im Verlauf nach Geschlechtern aufgeteilt	30
Abbildung 11: Durchschnittlicher Schmerzgrad im Studienzeitraum.....	31
Abbildung 12: Vortherapie bei Aufnahme	31
Abbildung 13: Aufteilung zosterspezifische Therapie	32
Abbildung 14: Schmerzen bezogen auf die Vortherapie.....	32
Abbildung 15: Schmerzen bezogen auf die Art der Vortherapie	33
Abbildung 16: Bezug Beginn der Erkrankung und Schmerzwert	33
Abbildung 17: Erkrankungsbeginn bei Aufnahme und VAS 6 Monatskontrolle.....	34
Abbildung 18: Vortherapie und Schmerzen.....	34
Abbildung 19: Verteilung des Zoster / Altersgruppen.....	35
Abbildung 20: Lokalisation Zoster und Schmerzen.....	35
Abbildung 21: Häufigkeiten Schmerztherapie	36
Abbildung 22: Korrelation supportive Therapie und Schmerzwerte	36
Abbildung 23: Pregabalindosis korreliert mit Schmerzen bei Entlassung / 6 Monate	37
Abbildung 24: Pregabalintherapie 6 Monatskontrolle und Schmerzen	37
Abbildung 25: Durchschnittlicher Schmerzgrad in Abhängigkeit von Neuralgie	39
Abbildung 26: Lineares Gesamtmodell zur Vorhersage einer PZN	39

Fragebogen



Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Gerd Gross
Strempelstrasse 13
D-18057 Rostock
Tel.:+49 (0)381 4949701

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie wurden bei uns in der Universitäts-Hautklinik Rostock auf Grund einer Gürtelrose stationär behandelt.

im Rahmen einer statistischen Studie der Universitäts-Hautklinik Rostock über postherpetische Schmerzen bei Herpes Zoster (Gürtelrose), führen wir bei Patienten, die an einer Gürtelrose erkrankt waren oder sind, eine Befragung durch.

Die Studie soll aufführen, wie viele Patienten, nach stationär behandelter Gürtelrose, noch an Schmerzen leiden und wie lange diese schon bestehen.

Dafür würden wir Sie bitten den beiliegenden Fragebogen auszufüllen.

Hinweis auf Freiwilligkeit

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und bedarf Ihrer schriftlichen Einwilligung. Sie können diese Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen und die Studie beenden. Hierdurch entstehen Ihnen keine persönlichen Nachteile. Dies hat keine nachteiligen Folgen für Ihre weitere ärztliche Versorgung.

Hinweis auf Vertraulichkeit

Um eine wissenschaftliche Auswertung zu ermöglichen, werden die bei Ihnen erhobenen Daten ohne Nennung des Namens unter Verwendung von zugeteilten Patientennummern gespeichert und ausgewertet.

Im Umgang mit Ihren Daten werden die Grundsätze des Datenschutzes beachtet und Vertraulichkeit und Schweigepflicht gewahrt.

Ort, Datum

Unterschrift des/r Patienten/in

Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Gerd Gross
Stempelstrasse 13
D-18057 Rostock
Tel.:+49 (0)381 4949701

Fragebogen zur Studie „postherpetische Schmerzen bei Herpes Zoster“

1) Wie lange liegt Ihre Erkrankung an Herpes Zoster nun zurück?

- ½ Jahr
1 Jahr
2 Jahre
3 Jahre

2) Haben Sie nach Ihrem Krankenhausaufenthalt wegen Ihrer Gürtelrose noch Schmerzmedikamente benötigt?

- Ja
Nein

3) Haben Sie 6 Monate nach Ihrem Krankenhausaufenthalt wegen Ihrer Gürtelrose noch Schmerzmedikamente benötigt?

- Ja
Nein

Wenn Ja, wie stark waren Ihre Schmerzen zu diesem Zeitpunkt, wenn 0 = gar keine Schmerzen und 10 = unerträgliche Schmerzen bedeutet?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4) Haben Sie zum jetzigen Zeitpunkt Schmerzen?

- Ja
Nein

Wenn Sie zum jetzigen Zeitpunkt Schmerzen haben, wie stark sind diese, wenn 0= gar keine Schmerzen und 10= unerträgliche Schmerzen bedeutet?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5) Wie lange bestehen Ihre Schmerzen jetzt schon?

Monate

½ Jahr

1 Jahr

2 Jahre

3 Jahre

6) Wie würden Sie Ihren Schmerz charakterisieren? (Mehrfachantworten sind möglich)

stechende Schmerzen

brennende Schmerzen

Juckreiz

Kribbeln

Antrag und Beschluss der Ethikkommission

Kristina Krumbiegel
Schröderstraße 9
18055 Rostock
kristina-krumbiegel@web.de

Ethikkommission an der Medizinischen
Fakultät der Universität Rostock
St. Georgstraße 108
18055 Rostock

Rostock, den 27.04.2013

Betreff: Bewilligung der Datenerhebung für Promotionsarbeit

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei sende ich Ihnen die Unterlagen für meine statistische Promotionsarbeit mit dem Thema: "Postherpetische Schmerzen bei Herpes Zoster", die ich in der Universitäts-Hautklinik in Rostock bei Herrn Professor Gross schreibe.

In der Studie werden Patienten, die im Zeitraum von 2010 bis 2012 an Herpes Zoster erkrankten und in der Universitäts-Hautklinik behandelt wurden, aufgefasst. Das Ziel der Arbeit ist herauszufinden, wie viele der Patienten nach einem halben Jahr, trotz intravenöser Gabe von Aciclovir und der Gabe von Pregabalin, noch an postherpetischen Schmerzen leiden. Des Weiteren versuchen wir einen Zusammenhang zwischen den angegebenen Schmerzstärken zu dem Zeitpunkt des stationären Aufenthalts und dem Auftreten der Zoster-Neuralgie nach einem halben Jahr darzustellen.

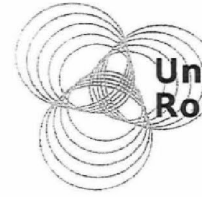
Um dieses Problem statistisch bearbeiten zu können, wurden die Patienten, verschlüsselt über ihr Geburtsdatum und Geschlecht, in einem statistischen Programm (SPSS) aufgelistet und die Schmerzstärken, die sie während ihres Aufenthalts in der Hautklinik angegeben haben, hinzugefügt.

Um die Studie zum Abschluss zu bringen, sollen nun die Patienten persönlich angeschrieben werden, um sie nach ihrem aktuellen Schmerzgrad zu befragen.

Die dafür benötigten Fragebögen und Einwilligungserklärungen habe ich Ihnen ebenfalls zukommen lassen.

Wie schon telefonisch mit einem Ihrer Mitarbeiter abgesprochen, sende ich Ihnen die Checkliste, auf der Sie weitere Informationen finden.

Ich verbleibe mit freundlichen Grüßen und stehe jederzeit für Rückfragen zur Verfügung. (bitte wenden Sie sich an die oben genannte E-mail-Adresse)



Universitätsmedizin Rostock · PF 10 08 88 · 18055 Rostock

Kristina Krumbiegel
Schröderstr. 9
18055 Rostock

**Ethikkommission an der
Medizinischen Fakultät der
Universität Rostock**

Vorsitzender:
Prof. Dr. med. Andreas Büttner
andreas.buettner@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9900

Geschäftsstellenleiterin:
Swaantje Kohlschein
kautz@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9904

Geschäftsstelle:
ethik@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9939
Fax: +49 381 494-9902
Homepage:
www.ethik.med.uni-rostock.de

20.05.2013

Stellungnahme der Ethikkommission

- Datenerhebung für eine Promotionsarbeit -

Titel der Studie: Postherpetische Schmerzen bei Herpes Zoster

Studienleiter: Prof. Dr. med. Gerd Gross

Promovendin: Kristina Krumbiegel

**Prüfstelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin
Rostock**

Registriernummer: (Bei Schriftwechsel bitte stets angeben) **A 2013-0061**

Eingang Ethikkommission: 13.05.2013

Sehr geehrte Frau Krumbiegel,

der Vorsitzende der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock hat die von Ihnen eingereichten Unterlagen im Auftrag der Kommission geprüft. Die Unterlagen liegen der Kommission vollständig vor.

Es bestehen aus **berufsrechtlicher und ethischer Sicht keine Bedenken** gegen die Durchführung des o.g. Forschungsprojektes.

Wir weisen Sie darauf hin, dass die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters des Projektes und der teilnehmenden Ärzte entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission von dieser Stellungnahme unberührt bleibt.

Allgemeine Hinweise:

1. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser klinischen Prüfung verbleibt beim Sponsor, bei der Leiterin/dem Leiter der klinischen Prüfung und bei den Prüferinnen/Prüfern.
2. Zusammensetzung und Arbeitsweise der Ethik-Kommission entsprechen nationalen Gesetzen, Vorschriften und der ICH-GCP-Leitlinie in der jeweils gültigen Fassung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. A. Büttner
Vorsitzender der Ethikkommission



Swaantje Kohlschein
Geschäftsstellenleiterin

Anlage:
Mitgliederliste der Ethikkommission

Mitglieder der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Vorsitz: Herr Prof. Dr. med. Andreas Büttner
Facharzt für Rechtsmedizin

Mitglieder: Frau Dr. med. Barbara Hortian
Facharzt für Physiologie

Herr Prof. Dr. Günther Kundt
Biometriker

Herr Dr. jur. Markus Glöckner
Jurist

Herr Pastor Dr. Dietmar Schicketanz
Krankenhausseelsorger

Herr Prof. Dr. med. Detlef Schläfke
Facharzt für Nervenheilkunde

Frau Dr. med. Silke Müller
Facharzt für Klinische Pharmakologie

Herr PD Dr. med. Carl-Friedrich Classen
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin

Herr Dr. med. Michael Bolz
Facharzt für Frauenheilkunde / Geburtshilfe

Herr Prof. Dr. med. Gerhard Stuhldreier
Facharzt für Chirurgie
Facharzt für Kinderchirurgie

Frau Dr. med. Brigitte Kragl

Zusammenfassung

Als Reaktivierung einer Windpockenerkrankung kann im höheren Alter im Rahmen einer leichten Immunsuppression ein Herpes Zoster auftreten. Die Varizella-Zoster-Viren persistieren nach stattgehabter Infektion in den Hinterhorn ganglien. Von hier aus kommt es dann zum typischen dermatomalen Befall durch den Herpes Zoster. Als Hauteffloreszenz bilden sich Bläschen.

Neben lokalen Komplikationen wie Superinfektion oder Nekrose der Bläschen kann es zu einer Chronifizierung der akuten Schmerzen kommen. Persistieren diese Schmerzen über 3-6 Monate spricht man von einer postzosterischen Neuralgie. Die Therapie der postzosterischen Therapie fußt auf Studien, die mit relativ kleinen Patientenkollektiven durchgeführt wurden. Die Leitlinien der Therapie einer Zoster-Erkrankung berufen sich ebenfalls auf diese Studien.

Zur genaueren Eruiierung von Therapieregimen setzte sich die vorliegende Studie das Ziel, die Überlegenheit einer frühzeitigen kombinierten Therapie von Aciclovir und Pregabalin gegenüber anderen etablierten Therapieregimen aufzuzeigen.

Hierfür wurden im Rahmen der Studie 266 Patienten, die in der Universitätsmedizin Rostock der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2012 aufgrund eines Herpes Zoster behandelt wurden, angeschrieben und zu Medikation und vorhandenen Schmerzen befragt.

Hierbei zeigte sich, dass die These in Gänze nicht aufrechterhalten werden konnte. Unter den eingeschlossenen Patienten zeigten sich bei 16,8% der Patienten nach 6 Monaten noch persistierende Schmerzen im Sinne einer PZN. Zu beachten ist, dass in der vorliegenden Studie nur hospitalisierte Patienten mit schweren Verläufen sowie besonders solche mit Lokalisation im Kopf-/Halsbereich eingeschlossen wurden. Gegebenenfalls kann hierüber die Inzidenzrate erklärt werden. Letztlich legen die vorhandenen Daten allerdings keine Überlegenheit der Kombinationstherapie dar.

Da die Datenlage zur PZN-Therapie derzeit nicht konsistent ist, sollten sich neue Studien, am besten Doppelblind randomisiert, mit einheitlichen Patientenkollektiven zur Evaluierung dieser Methode anschließen.

References

- 1 Juchems A. Die häufigsten Infektionskrankheiten der Haut. *MMW Fortschr Med.* 2017;159(10):10-12. doi:10.1007/s15006-017-9678-2.
- 2 Hof H, Dörries R, eds. *Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie.* 4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage: Thieme; 2009.
- 3 Modrow S. *Molekulare Virologie.* 3. Auflage. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2010.
- 4 Quinlivan M, Breuer J. Molecular studies of Varicella zoster virus. *Rev Med Virol.* 2006;16(4):225-250. doi:10.1002/rmv.502.
- 5 Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin.* 2008;26(3):675-97, viii. doi:10.1016/j.ncl.2008.03.011.
- 6 Gilden D, Mahalingam R, Nagel MA, Pugazhenth S, Cohrs RJ. Review: The neurobiology of varicella zoster virus infection. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011;37(5):441-463. doi:10.1111/j.1365-2990.2011.01167.x.
- 7 Darai G, Handermann M, Sonntag H-G. *Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen.* Dordrecht: Springer; 2012.
- 8 Neuwirth A. *Regulation des Zellzyklus durch das Maus- und Ratten-Zytomegalievirus:* Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät - Universitätsklinikum Charité; 2005.
- 9 AWMF S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie“. 2019.
- 10 Altmeyer P, Paech V, Bacharach-Buhles M. *Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin.* 2., vollst. überarb. Aufl. Berlin: Springer Medizin; 2011.
- 11 Bartrow K. Neurologische Untersuchung (NU). In: Bartrow K, ed. *Untersuchen und Befunden in der Physiotherapie: Untersuchungstechniken und Diagnoseinstrumente.* 2. Aufl. 2015. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg; 2015:125-160.
- 12 Caputo M, Horn J, Karch A, et al. Herpes zoster incidence in Germany - an indirect validation study for self-reported disease data from pretest studies of the population-based German National Cohort. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):99. doi:10.1186/s12879-019-3691-2.
- 13 Meister W, Neiss A, Gross G, et al. A prognostic score for postherpetic neuralgia in ambulatory patients. *Infection.* 1998;26(6):359-363. doi:10.1007/BF02770836.
- 14 Schmader KE, Dworkin RH. Natural history and treatment of herpes zoster. *J Pain.* 2008;9(1 Suppl 1):S3-9. doi:10.1016/j.jpain.2007.10.002.
- 15 Gross G, Schöfer H, Wassilew S, et al. Herpes zoster guideline¹¹Established by an Expert Group on the occasion of a symposium on 'Zoster and Zoster pain' held on 9th December 2000 in Rostock (Germany) consisting of H. Schöfer, Frankfurt a. M.; S. Wassilew, Krefeld (Dermatology and Venereology); K. Friese (Gynaecology and Obstetrics); H.W. Pau (Otorhinolaryngology); A. Timm, R. Guthoff (Ophthalmology); A. Wree (Anatomy), Rostock; J.P. Malin (Neurology), Bochum; H.W. Doerr, Frankfurt a. M., (Virology); P. Wutzler, Jena, (Virology); under the leadership of G. Gross, Rostock (Dermatology and Venereology). of the German Dermatology Society (DDG). *Journal of Clinical Virology.* 2003;26(3):277-289. doi:10.1016/s1386-6532(03)00005-2.

- 16 Doerr HW, Rabenau H. Infektionsbiologie, Epidemiologie und Diagnostik der dermatotropen Herpesviren. In: Ganz H, Schätzle W, eds. *HNO Praxis Heute*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1995:115-136.
- 17 Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9(3):361-381.
- 18 Malin JP. Zoster und Nervensystem. *Dtsch Med Wochenschr*. 1996;121(19):635-638. doi:10.1055/s-2008-1043049.
- 19 Grossman MC, Grossman ME. Chronic hyperkeratotic herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993;28(2):306-308. doi:10.1016/0190-9622(93)70041-Q.
- 20 Desmond RA, Weiss HL, Arani RB, et al. Clinical Applications for Change-Point Analysis of Herpes Zoster Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2002;23(6):510-516. doi:10.1016/s0885-3924(02)00393-7.
- 21 Arani RB, Soong SJ, Weiss HL, et al. Phase specific analysis of herpes zoster associated pain data: a new statistical approach. *Stat Med*. 2001;20(16):2429-2439. doi:10.1002/sim.851.
- 22 Johnson RW, McElhaney J. Postherpetic neuralgia in the elderly. *Int J Clin Pract*. 2009;63(9):1386-1391. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02089.x.
- 23 Lu W-H, Lin C-W, Wang C-Y, Chen L-K, Hsiao F-Y. Epidemiology and long-term disease burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Taiwan: a population-based, propensity score-matched cohort study. *BMC Public Health*. 2018;18. doi:10.1186/s12889-018-5247-6.
- 24 Gauthier, A., Breuer, J., Carrington, D., Martin, M. and Remy, V., 2009. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiology & Infection*, 137(1), pp.38-47.
- 25 Schmader K. Herpes Zoster. *Ann Intern Med*. 2018;169(3):ITC19-ITC31. doi:10.7326/AITC201808070.
- 26 Gan EY, Tian EAL, Tey HL. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(2):77-85. doi:10.1007/s40257-013-0011-2.
- 27 Dayan RR, Peleg R. Herpes zoster - typical and atypical presentations. *Postgrad Med*. 2017;129(6):567-571. doi:10.1080/00325481.2017.1335574.
- 28 Macdonald G. Harrison's Internal Medicine, 17th edition. - by A. S. Fauci, D. L. Kasper, D. L. Longo, E. Braunwald, S. L. Hauser, J. L. Jameson and J. Loscalzo. *Internal Medicine Journal*. 2008;38(12):932. doi:10.1111/j.1445-5994.2008.01837.x.
- 29 WASSILEW SW: Differentialtherapie der Herpesvirusinfektionen. In: Plettenberg A, Meigel WN, Moll J.
- 30 Wutzler P, Gross G, Doerr HW. Antivirale Therapie des Zoster: Frühzeitige Behandlung entscheidend für den Therapieerfolg. *Dtsch Arztebl International*. 2003;100(13):A-858. <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=36269>.
- 31 Betts RF. Vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;57(6 Suppl):S143-7. doi:10.1016/j.jaad.2007.09.017.
- 32 García-González AI, Rosas-Carrasco O. Herpes zoster (HZ) y neuralgia posherpética (NPH) en el adulto mayor: particularidades en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. *Gac Med Mex*. 2017;153(1):92-101.
- 33 Lapolla W, Digiorgio C, Haitz K, et al. Incidence of postherpetic neuralgia after combination treatment with gabapentin and valacyclovir in patients with acute herpes zoster: open-label study. *Arch Dermatol*. 2011;147(8):901-907. doi:10.1001/archdermatol.2011.81.

- 34 Groß U. *Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013.
- 35 Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer K-P. *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
- 36 Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. 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;123(2):89-96. doi:10.7326/0003-4819-123-2-199507150-00002.
- 37 Tontodonati M, Ursini T, Polilli E, et al. Post-herpetic neuralgia. *Int J Gen Med*. 2012;5:861-871. doi:10.2147/IJGM.S10371.
- 38 Ganz H, Schätzle W, eds. *HNO Praxis Heute*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1995.
- 39 Impfung reduziert Postzosterneuralgien. *InFo Neurologie*. 2017;19(2):20. doi:10.1007/s15005-017-2057-9.
- 40 Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis*. 1998;5(4):209-227. doi:10.1006/nbdi.1998.0204.
- 41 Singh D, Kennedy DH. The use of gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. *Clinical Therapeutics*. 2003;25(3):852-889. doi:10.1016/S0149-2918(03)80111-X.
- 42 Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician*. 2000;61(8):2437-44, 2447-8.
- 43 Suaya JA, Chen S-Y, Li Q, Burstin SJ, Levin MJ. Incidence of herpes zoster and persistent post-zoster pain in adults with or without diabetes in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(2):ofu049. doi:10.1093/ofid/ofu049.
- 44 Forbes HJ, Thomas SL, Langan SM. The Epidemiology and Prevention of Herpes Zoster. *Curr Derm Rep*. 2012;1(1):39-47. doi:10.1007/s13671-011-0004-4.
- 45 Johnson RW, Alvarez-Pasquin M-J, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines*. 2015;3(4):109-120. doi:10.1177/2051013615599151.
- 46 Opstelten W, Mauritz JW, Wit NJ de, van Wijck AJM, Stalman WAB, van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract*. 2002;19(5):471-475. doi:10.1093/fampra/19.5.471.
- 47 Mallick-Searle T, Snodgrass B, Brant JM. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. *J Multidiscip Healthc*. 2016;9:447-454. doi:10.2147/JMDH.S106340.
- 48 Bharucha T, Ming D, Breuer J. A critical appraisal of 'Shingrix', a novel herpes zoster subunit vaccine (HZ/Su or GSK1437173A) for varicella zoster virus. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(8):1789-1797. doi:10.1080/21645515.2017.1317410.
- 49 Cunningham AL, Heineman T. Vaccine profile of herpes zoster (HZ/su) subunit vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(7):1-10. doi:10.1080/14760584.2017.1329012.
- 50 Höhle M, Siedler A, Bader H-M, Ludwig M, Heining U, Kries R von. Assessment of varicella vaccine effectiveness in Germany: a time-series approach. *Epidemiol Infect*. 2011;139(11):1710-1719. doi:10.1017/S0950268810002815.
- 51 Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1997;157(8):909-912.
- 52 Dworkin RH, Boon RJ, Griffin DR, Phung D. Postherpetic neuralgia: impact of famciclovir, age, rash severity, and acute pain in herpes zoster patients. *J Infect Dis*. 1998;178 Suppl 1:S76-80. doi:10.1086/514260.

- 53 Wassilew SW, Wutzler P. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. *Antiviral Research*. 2003;59(1):57-60. doi:10.1016/s0166-3542(03)00064-0.
- 54 Wassilew S. 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;19(1):47-55. doi:10.1111/j.1468-3083.2004.01119.x.
- 55 Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ*. 2000;321(7264):794-796. doi:10.1136/bmj.321.7264.794.
- 56 Doo AR, Choi J-W, Lee J-H, et al. The efficacy of selective nerve root block for the long-term outcome of postherpetic neuralgia. *Korean J Pain*. 2019;32(3):215-222. doi:10.3344/kjp.2019.32.3.215.
- 57 Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004833. doi:10.1136/bmjopen-2014-004833.