



Wirksamkeitsvergleich von alten gegen neue Virustatika bei Herpes zoster

Therapy of Herpes zoster: Comparison of the Efficacy of New and Old Antivirals

Frage

Sind bei einem Patienten mit Herpes zoster und Indikation für eine antivirale Therapie die neueren Virustatika (Famciclovir, Valaciclovir, Brivudin) dem alten (Aciclovir) vorzuziehen?

Antwort

Die vorliegende Evidenz bezüglich der Überlegenheit der neueren Virustatika gegenüber der etablierten Behandlung mit Aciclovir beim Herpes zoster ist zum Teil widersprüchlich und unzureichend, um eine klare Empfehlung zugunsten der neueren Virustatika auszusprechen. Ziemlich gesichert ist es, dass Famciclovir, Valaciclovir und Brivudin ebenso gut auf die Hautläsionen und auf den akuten Schmerz wirken wie Aciclovir. Die präventive Wirkung einer antiviralen Therapie hinsichtlich der postherpetischen Neuralgie ist unabhängig von den Wirkstoffen unklar. Die neueren Virustatika sind eventuell wegen der besseren Bioverfügbarkeit und somit der geringeren Einnahmefrequenz zu bevorzugen, da diese eine bessere Patientenzufriedenheit erwarten lässt.

Question

In case of herpes zoster (shingles) and indication for an antiviral therapy, are the newer antivirals (famciclovir, valaciclovir, brivudin) preferable to the old ones (aciclovir)?

Answer

Current best evidence is partially contradictory and does not justify a clear recommendation to use the newer antivirals instead of aciclovir as first line treatment of herpes zoster (shingles). It is quite certain that famciclovir, valaciclovir and brivudin have a similar effect as aciclovir on skin lesions and acute pain. It is not clear whether any antiviral has any effect regarding the prevention of postherpetic neuralgia. The newer substances may be preferred due to better bioavailability and once daily dosing as this may improve patient compliance.

Hintergrund

Herpes zoster wird durch das Varicella-zoster-Virus verursacht, das nach einer Varizellen-Infektion in den paraspinalen Ganglien verblieben ist. Die Inzidenz beträgt 3–5 Fälle pro 1000 Einwohner im Jahr. Das Krankheitsbild ist durch gruppiert stehende Bläschen innerhalb einer Rötung gekennzeichnet, die bei Personen mit einem intakten Immunsystem innerhalb eines Dermatoms angeordnet sind. Dazu treten noch unterschiedlich stark ausgeprägte Schmerzen im betroffenen Dermatom auf. Eine mögliche und gefürchtete Folgeerkrankung der Gürtelrose ist die postzosterische Neuralgie, ein teilweise auch über Jahre bestehendes, neuropathisches Schmerzsyndrom. Herpes-zoster-Fälle

sind in der Regel selbstlimitierend und klingen von allein wieder ab; bei Kindern nehmen sie meistens einen milderen Verlauf als bei Erwachsenen. Mit der antiviralen Therapie gibt es eine wirksame Behandlung des Herpes zoster, die Dauer und Ausmaß der Symptome reduzieren und vielleicht auch das Risiko von chronischen Folgen eingrenzen kann.

Die Therapiewahl hängt meistens vom Immunstatus des Patienten und von der Lokalisation und Schwere des Krankheitsbildes ab. Die symptomatische Therapie umfasst nichtsteroidale Antiphlogistika oder auch wechselfeuchte Verbände mit 5 % Silberacetat.

Die systemische antivirale Behandlung bringt den größten Vorteil bei Patientengruppen, die ein erhöhtes Risiko

haben, anhaltende oder schwere Symptome zu entwickeln, insbesondere immunkompromittierte Menschen und Personen über 50 Jahre. Der Vorteil einer spezifischen antiviralen Behandlung bei jüngeren und gesunden Leuten ist nicht mit Sicherheit belegt.

Eine frühzeitig begonnene antivirale Therapie verkürzt die Dauer der Erkrankung, beschleunigt die Abheilung der Hautläsionen, lindert in der akuten Phase die Schmerzen, reduziert den akuten Schmerz und somit den Bedarf an Analgetika, senkt die Häufigkeit von Augenkomplikationen und kann sich möglicherweise auch mildernd auf eine postzosterische Neuralgie auswirken. Einige Beobachtungsstudien haben ermittelt, dass die antivirale Therapie den Zoster-schmerz reduzieren kann, auch wenn sie

nach den in der Fachinformation angegebenen 72 Stunden gestartet wird [1, 2]. Es gibt derzeit vier Virustatika, die zur Behandlung des Herpes zoster zugelassen sind: Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir und Brivudin. Aciclovir wurde in den 70er Jahren entwickelt. Mitte der 90er Jahre wurden dann Famciclovir und Valaciclovir auf den Markt gebracht und 5–6 Jahre später Brivudin. Aciclovir soll fünfmal am Tag (alle 4–5 Stunden) für 7 Tage verabreicht werden. Hingegen sollen Famciclovir und Valaciclovir nur dreimal und Brivudin sogar nur einmal am Tag eingenommen werden. Die drei neuen Virustatika, die wesentlich teurer sind (insbesondere Brivudin), werden immer wieder als bessere Alternativen zum Aciclovir dargestellt.

Suchfrage (PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

Reduziert bei Menschen mit einem Herpes zoster (P) die Einnahme der neueren Virustatika Famciclovir, Valacyclovir oder Brivudin (I) stärker als Aciclovir (C) die Dauer der Hautläsionen, die Dauer und Intensität von Schmerzen und die Inzidenz der postzosterischen Neuralgie (O)?

Suchstrategie

- Leitliniensuche: AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, London), NCG (National Guideline Clearinghouse; Rockville, USA), NZGG (New Zealand Guidelines Group), Finnische EbM-Guidelines (The Finnish Medical Society Duodecim), DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin)
- Suche nach Reviews und Trials in sekundären und primären Datenbanken: Cochrane Library, Clinical Evidence, UpToDate, Pubmed.

Suchbegriffe

((„Herpes zoster/therapy“[Majr] AND „Aciclovir/therapeutic use“[Mesh]) AND

„famciclovir“[Supplementary Concept]) AND „valaciclovir“[Supplementary Concept]) AND „brivudine“[Supplementary Concept]

Ergebnisse

Leitlinien

In den durchsuchten Leitliniensammlungen wurden keine spezifischen Leitlinien zum Herpes zoster gefunden. In den finnischen **EBM-Guidelines** [3] werden Aciclovir, Famciclovir und Valaciclovir als Virustatika empfohlen, ohne auf eventuelle Wirksamkeitsunterschiede einzugehen.

Wir fanden als einzige von Fachgesellschaften erarbeitete Leitlinie folgende „European consensus-based (S2k) guideline on the management of herpes zoster – guided by the **European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)**, Part 2: Treatment“, die 2016 erschienen ist [4]. Die Autoren schreiben, dass eine geringe Evidenz für eine Wirksamkeitsüberlegenheit von Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin gegenüber Aciclovir bezüglich unterschiedlichen Outcomes vorliege. Diese geringe Evidenz aus manchen Studien könne aber nicht durch alle anderen vorliegenden Studien bestätigt werden. Bei der Wahl des Virustatikums sollen daher andere Faktoren berücksichtigt werden, wie zum Beispiel die Kosten.

In einer Konsensuskonferenz der **Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.** zur antiviralen Therapie des Zoster von 2002 kam man zu folgender Schlussfolgerung: Brivudin, Famciclovir, Valaciclovir und Aciclovir sind bezüglich ihrer Wirksamkeit auf die kutanen Zosterläsionen als nahezu gleichwertig einzuschätzen. Klinische Studien weisen in Bezug auf die Dauer des zosterassoziierten Schmerzes (akuter Zoster Schmerz und postzosterische Neuralgie) eine signifikant bessere Wirkung von Brivudin, Famciclovir und Valaciclovir im Vergleich zu Aciclovir (oral) aus. In ihrer Wirkung auf die Dauer der postzosterischen Neuralgie sind Brivudin, Famciclovir und Valaciclovir gleich wirksam.

Sekundäre Datenbanken

UPTODATE bevorzugt Valaciclovir oder Famciclovir im Vergleich zu Aciclovir wegen der weniger häufigen Einnahme. Kleine komparative Trials konnten die Überlegenheit eines Wirkstoffes über den anderen nicht eindeutig beweisen [5, 6].

In der **Cochrane Library** findet man nur eine Übersichtsarbeit [7], die versucht hat, Aciclovir mit Valaciclovir bei der Behandlung von Herpes zoster ophthalmicus zu vergleichen. Die Autoren fanden nur eine einzige kleine verwendbare Studie dazu, die auch aufgrund von methodologischen Mängeln keine Aussage ermöglicht.

In **Medscape** findet man eine Zusammenfassung der Therapieempfehlungen der International Association for the Study of Pain (IASP) und der American Academy of Family Physicians (AAFP) vom Oktober 2017. Für die IASP zeigen Brivudin, Famciclovir, und Valaciclovir eine größere Wirksamkeit als Aciclovir. Für die AAFP sind sie gleichwertig [8–11].

Die **MAYO Clinic** spricht sich in einer Übersichtsarbeit von 2009 für Valaciclovir und Famciclovir aus, vor allem, weil sie für den ambulanten Patienten in der Einnahme praktischer sind [12].

Eine andere Übersichtsarbeit von **McDonald et al.** von 2012 [13] die zwölf Studien mit insgesamt 7277 Patienten eingeschlossen hat, vergleicht die Virustatika gegen Zoster (Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin) gegeneinander. Laut den Autoren zeigten sowohl Valaciclovir als auch Famciclovir im Vergleich zu Aciclovir eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität bis zu 1 bis 4 Monaten nach Krankheitsbeginn. DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) empfiehlt aber diese Schlussfolgerungen mit Vorsicht einzuschätzen, da potentielle Bias in der Übersichtsarbeit zu finden waren und die Evidenzgrundlage gering war.

Kommentar

Die aktuelle Datenlage scheint die Überlegenheit bezüglich der Reduktion der Herpes-zoster-assoziierten Symptome für die neuen Virustatika gegenüber Aciclovir nicht mit Sicherheit zu bestätigen. Es gibt auch keine belastbare Evi-

denz, dass die antivirale Therapie das Risiko der postzosterischen Neuralgie senken kann. Die neuen Virustatika haben aber den nicht unerheblichen Vorteil

des für den Patienten leichteren Einnahmemodus, was die Compliance und somit auch den Therapieerfolg sicher fördert.

April 2018

Giuliano Piccoliori

für das EbM-Team Südtiroler Akademie für Allgemeinmedizin (SAkAM), Bozen

Literatur

1. Decroix J, Partsch H, Gonzalez R, et al. Factors influencing pain outcome in herpes zoster: an observational study with valaciclovir. Valaciclovir International Zoster Assessment Group (VIZA). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 23–33
2. Kurokawa I, Kumano K, Murakawa K. Clinical correlates of prolonged pain in Japanese patients with acute herpes zoster. *J Int Med Res* 2002; 30: 56–65
3. Evidence-Based Medicine Guidelines (EBM Guidelines). Herpes zoster. Duodecim Medical Publications: Helsinki, 2017 (letzter Zugriff am 17.05.2017)
4. Werner RN, Nikkels AF, Marinovi B, et al. European consensus-based (S2k) guideline on the management of herpes zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. *J EADV* 2017, 31, 20–29
5. Shafran SD, Tyring SK, Ashton R, et al. Once, twice, or three times daily famciclovir compared with aciclovir for the oral treatment of herpes zoster in immunocompetent adults: a randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *J Clin Virol* 2004; 29: 248
6. Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, et al. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med* 2000; 9: 863
7. Chen N, Li Q, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2): CD006866
8. Whitley RJ. Varicella-zoster Virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practices of infectious diseases*. 7th ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 2010: 1963–9
9. Huff JC, Bean B, Balfour HH Jr, et al. Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am J Med* 1988; 85: 84–9
10. Degreef H. Famciclovir, a new oral anti-herpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4: 241–6
11. 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: 89–96
12. Sampathkumar P, Drage LA, Martin DP. Herpes zoster (Shingles) and postherpetic neuralgia. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 274–80
13. McDonald EM, de Kock J, Ram FS. Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials. *Antivir Ther* 2012; 17: 255–64



DEGAM-NEWSLETTER

Immer gut informiert

Seit einigen Jahren versendet die DEGAM-Bundesgeschäftsstelle exklusiv an die Mitglieder den E-Mail-Newsletter DEGAM aktuell. Dieser Informationsdienst beinhaltet Neuigkeiten aus dem Präsidium, den Sektionen und Arbeitsgemeinschaften sowie der Leitlinien-Geschäftsstelle und der JADE. Auch aktuelle Mitteilungen zu den Rubriken Personalien, Veranstaltungen und Stellenausschreibungen finden sich im Newsletter. Die bisher versendeten Ausgaben können im passwortgeschützten internen Bereich unter

www.degam.de

eingesehen werden. Sind auch Sie an den aktuell in der DEGAM diskutierten Themen und Entwicklungen interessiert? Schicken Sie einfach eine E-Mail mit dem Betreff „DEGAM aktuell“ an:

geschaeftsstelle@degam.de