

17. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* 2004;4:26-33.
18. Macaladad N, Marcano T, Guzman M et al. Safety and immunogenicity of a zoster vaccine in varicella-zoster virus seronegative and low-seropositive healthy adults. *Vaccine* 2007;25:2139-2144.
19. Sanofi Pasteur MSD. 2009.
20. Galea SA, Sweet A, Beninger P et al. The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *J Infect Dis* 2008;197 Suppl 2:S165-S169.
21. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30.
22. Strangfeld A, Listing J, Herzer P et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009;301:737-744.
23. Arness T, Pedersen R, Dierkhising R et al. Varicella zoster virus-associated disease in adult kidney transplant recipients: incidence and risk-factor analysis. *Transpl Infect Dis* 2008;10:260-268.
24. Fuks L, Shitrit D, Fox BD et al. Herpes zoster after lung transplantation: incidence, timing, and outcome. *Ann Thorac Surg* 2009;87:423-426.
25. Cohen JI. Strategies for herpes zoster vaccination of immunocompromised patients. *J Infect Dis* 2008;197 Suppl 2:S237-S241.
26. Brisson M. Estimating the number needed to vaccinate to prevent herpes zoster-related disease, health care resource use and mortality. *Can J Public Health* 2008;99:383-386.
27. Gelb LD. Preventing herpes zoster through vaccination. *Ophthalmology* 2008;115:S35-S38.
28. Hornberger J, Robertus K. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Ann Intern Med* 2006;145:317-325.
29. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 1:S1-26.

Herpes zoster: klinik, diagnostik og behandling

Kristian Kofoed¹, Finn Rønholdt², Jan Gerstoft³ & Carsten Sand¹

OVERSIGTSARTIKEL

1) Dermato-venerologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, 2) Medicinsk Afdeling O, Herlev Hospital, og 3) Epidemiklinikken, Rigshospitalet

RESUME

Herpes zoster (HZ) er et smertefuldt vesikulært udslæt lokaliseret til et dermatom. Postherpetisk neuralgi (PHN) er persistente smerter tre måneder efter udslættets start. De senere år er der publiceret flere Cochrane-reviews og studier, der omhandler HZ og PHN. I studierne findes der evidens for, at tidlig behandling reducerer de akutte symptomer, at antiviral behandling og kortikosteroider afkorter det akutte sygdomsforløb, at opioider og antiepileptika har smertelindrende effekt ved akutte HZ-smerter, samt at tricykliske antidepressiva, opioider og antiepileptika er virksomme ved behandling af PHN.

Herpes zoster (HZ) er en sygdom, som de fleste danske læger kender til og støder på med jævne mellemrum. Imidlertid er der de seneste år publiceret ikke mindre end fem Cochrane-reviews samt flere interessante kliniske undersøgelser, der omhandler behandlingen af postherpetisk neuralgi (PHN) og

forebyggelsen af HZ med vaccination. I denne oversigtsartikel gennemgås de væsentligste nyheder. Forebyggelse af helvedesild med vaccination vil blive gennemgået i en separat artikel.

MATERIALE OG METODER

Litteratur blev søgt i PubMed *medical subject headings* (MeSH)-databasen. MeSH-terminen *herpes zoster* blev kombineret med følgende underrubrikker: *epidemiology, diagnosis, transmission, therapy, complications* eller *morbidity*. Kun artikler på engelsk og dansk blev medtaget. Derudover blev der søgt efter *reviews*, der indeholdt termen *herpes zoster* i The Cochrane Library. De inkluderede artikler er udvalgt efter klinisk relevans. Der blev lagt vægt på resultater fra Cochrane-reviews og store randomiserede kliniske undersøgelser.

PATOGENESE OG FOREKOMST

HZ er et smertefuldt, vesikulært udslæt, der normalt er lokaliseret til enkelte dermatomer. Sygdommen skyldes reaktivering af latent varicella-zoster-virus (VZV) i kranienervernes og rygmarvens sensoriske ganglier [1]. Infektionen er erhvervet under et tidligere udbrud af variceller. Under reaktiveringen bevæger virus sig fra gangliet via de sensoriske nervefibre til huden [1]. Smitte fra HZ-patienter kan være årsag til variceller, men aldrig initialt til HZ. Imidlertid er HZ langt mindre smitsomt end variceller, fordi smittespredningen ikke finder sted via luftvejene. Læsionerne er smitsomme, indtil de er skorpebelagte. Mekanismen bag reaktiveringen af VZV er ikke helt



FAKTABOKS

Antiviral behandling af herpes zoster anbefales til patienter, der opfylder et af følgende kriterier

≥ 50 år

Moderate og svære akutte herpes zoster-smerter

Udslæt, der inddrager større områder (f.eks. > 1 dermatom)

Udslæt andre steder end på truncus

Medfødt eller erhvervet immundefekt

Immunsupprimerende behandling

klarlagt, men aftagende cellulær immunitet er en betydende faktor [2].

Den rapporterede prævalens af HZ varierer, men 10 til 30% får HZ på et tidspunkt i deres liv [3, 4]. Der ses en øget incidens hos ældre, hos patienter, som er i immunsuppressivbehandling og hos patienter med erhvervede immundefekter [2, 5]. Således har omkring halvdelen af 85-årige haft HZ [6]. HZ kan dog optræde i alle aldre, men symptomerne er mildere hos børn og unge, og komplikationer ses yderst sjældent i denne gruppe [4]. I en dansk undersøgelse af 1.207 personer > 50 år fandt man, at i gruppen af 50-65-årige havde 8,9% haft HZ. Den kumulerede incidens steg som ventet med alderen til 12,5% for 66-70 årige og til 16,0% i gruppen af personer på 71+ år [7]. Recidiv af HZ kan forekomme [8], men som hovedregel ikke ved samme dermatom.

KLINIK OG DIAGNOSE

I dagene inden den kutane eruption har patienterne typisk let feber og er generet af kløe, dysæstesi og brændende smerte i et område ved det berørte dermatom. Disse symptomer kan fejlagtigt tolkes som bl.a. galdestensanfald, nyresten, pleuritis eller myokardieinfarkt afhængig af smerternes lokalisation. I sjældne tilfælde ses zoster sine herpete, hvor smerterne ikke efterfølges af et udslæt. Mere end 95% af patienter over 50 år har akutte smerter, og 40% af disse har svære smerter [6].

På huden ses initialt et rødt makulopapuløst eksantem. De enkelte elementer har en diameter på 3-5 mm, men kan smelte sammen og danne større sammenhængende områder (**Figur 1**). Hurtigt efter udvikles vesikler eller vesikopustler, som efter et par dage tørrer ind og bliver skorpebelagte. Elementerne udvikles forskudt, så der på samme tid forekommer maculae, papler, vesikler, pustler og skorper [8]. Når først udslættet med det karakteristiske udseende og distribution er til stede, kan diagnosen som regel stilles på baggrund af den kliniske præsentation [9]. Mulige differentialdiagnoser omfatter herpes simplex, dermatitis herpetiformis, impetigo, candidiasis, kontakteksem, autoimmune bulløse sygdomme og medikamentel reaktion [9]. I tvivlstilfælde kan diagnosen bekræftes ved at undersøge vesikelvæske for VZV. Polymerasekædereaktion (PCR) benyttes til at undersøge for VZV-specifikt DNA. Analysen, der udføres på flere mikrobiologiske afdelinger og Statens Serum Institut, har en specificitet og sensitivitet på over 90% [10]; alternativt kan der dyrkes eller undersøges for antigen. Fuld opheling ses ofte først efter fire uger, og sygdomsforløbet kan trække ud. Således har ca. 20% af patienterne fortsat smerter en måned efter udslættets start [11].

 FIGUR 1



Grupperet vesikopapuløst herpes zoster-udslæt svarende til et venstresidigt torakalt dermatom. Foto: Nis Kentorp.

KOMPLIKATIONER

De fleste eksperter er enige om, at smerter tre til fire måneder efter udslættets start definerer gruppen af patienter med egentlig PHN [2, 12]. Risikofaktorer for PHN er høj alder, svære akutte smerter, prodromale symptomer og størrelsen på udslættet [13, 14]. Grundet variationer i klassificeringen af PHN er incidensen usikker, men 10-18% af HZ-patienter udvikler PHN [12, 15]. PHN ses praktisk taget kun hos personer over 50 år. Hos størstedelen svinder smerterne i løbet af måneder, men ca. 5% af HZ-patienterne har behandlingskrævende smerter i mere end et år [11].

Herpes zoster ophthalmicus udgør 10-20% af alle HZ-tilfælde og skyldes reaktivering af VZV i ganglie til første trigeminusgren (**Figur 2**). Hvis ramus nasociliaris er ramt, kan hele øjet blive involveret, hvilket medfører keratitis og arvævsdannelse med deraf følgende synstab. Et tidligt tegn på dette er vesikler på næsetip eller næserod (Hutchinsons tegn) [9]. Ved herpes zoster oticus (Ramsay-Huntssyndrom), der skyldes affektion af den sensoriske gren af nervus facialis, ses udslættet i den ydre øregang og evt. på tungen. Udslættet kan være ledsaget af hørenedsættelse, facialisparese, tinnitus og vertigo [16].

Dissemineret HZ er sjælden, men kan forekomme hos immunsupprimerede patienter. Normalt er den initiale præsentation dermatomal efterfulgt af et generaliseret varicellalignende billede. Dissemineringen kan, som det er tilfældet for variceller, inddrage andre organsystemer. Mortaliteten ved visceral disseminering er 5-15%, især pga. pneumoni [17]. Bakte-



FIGUR 2



Skorpebelagte herpes zoster-læsioner svarende til første trigeminus-grens (nervus ophthalmicus) innervationsområde og delvis parese af venstresidig ansigtsmuskulatur. Tre måneder efter udslættets start var der fortsat parese af ansigtsmuskulatur. Foto: Nis Kentorp.

riel superinfektion med *Staphylococcus aureus* eller *Streptococcus pyogenes*, arvævsdannelse og postinflammatorisk hyperpigmentering er hyppigt forekommende komplikationer [8]. Reaktiv involvering af centralnervesystemet (CNS) ses både under og efter HZ-udslættet. Patienterne har lette eller ingen tegn på meningeal irritation. I spinalvæsken ses typisk lymfocytær pleocytose og et let forhøjet proteinniveau. Symptomerne svinder spontant uden behandling. En sjælden og alvorlig CNS-komplikation er akut eller kronisk meningoencefalitis, hvor virus og intratekal antistofsyntese ofte kan påvises i spinalvæsken. Andre mulige neurologiske komplikationer er myelitis, polyradiculitis og som beskrevet pareser af hjer-nenerver og perifere nerver (Figur 2) [8, 9]. Derudover forekommer kontralateral hemiparese be-tinget af vaskulitis i uger til måneder efter zoster.

BEHANDLING

Dosering og almindelige bivirkninger af medikamenter, som anvendes til behandling af HZ og PHN, er anført i **Tabel 1**.

ANTIVIRALE MEDIKAMENTER

Aciclovir, famciclovir og valaciclovir er alle nucleosidanaloger, som inhiberer replikationen af VZV. Aciclovir har højere affinitet til herpes simplex-virus end til VZV-tymidinkinasen, enzymet der omdanner aciclovir til en virostatisk nucleosidanalog. Derfor er aciclovirs antivirale aktivitet større mod herpes simplex-virus end mod VZV [18], hvilket medfører, at dosering af aciclovir er fire gange højere ved behandling af HZ end ved behandling af herpes simplex. Aciclovirs dårlige biotilgængelighed og korte halveringstid nødvendiggør dosering med korte intervaller (fem gange dagligt). Valaciclovir og famciclovir er *prodrugs*, som i mave-tarm-kanalen omdannes til henholdsvis acyclovir og penciclovir. Biotilgængeligheden af valaciclovir og famciclovir er 3-5 gange større end aciclovirs, derfor kan de gives med længere doseringsintervaller (tre gange dagligt). Famciclovir og valaciclovir er 10-20 gange dyrere end aciclovir. Patentet på valaciclovir udløber i 2009, og som følge deraf forventes prisen at blive lavere. Dermed vil valaciclovir være at foretrække grundet den bedre biotilgængelighed og det længere doseringsinterval.

Indikationerne for antiviral behandling er angivet i tekstboksen. Alle tre præparater givet op til 72 timer efter udslættets fremkomst mindsker virusudskillelsen, fremmer opheling af udslættet og reducerer varigheden og sværhedsgraden af de akutte smerter [9]. Der ikke er fundet forskel mellem famciclovirs og aciclovirs effekt vurderet på smerteophør og tiden til skorpedannelse, men valaciclovir er fundet at lindre smerterne hurtigere end aciclovir [19].

Den forebyggende effekt af antiviral behandling af HZ på incidensen af PHN er mere beskedent. Et Cochrane-review, der blev publiceret i 2009, identificerede 20 studier om emnet, hvoraf seks med i alt 1.211 deltagere blev inkluderet i metaanalysen [20]. Hverken aciclovir eller famciclovir resulterede i en signifikant reduktion i incidensen af PHN. Dog var varigheden af smerter efter udslættets opheling halvt så lang og dermed signifikant lavere i gruppen, som blev behandlet med famciclovir inden for 72 timer efter HZ udbruddets start sammenlignet med placebo-gruppen [21]. I to tidligere metaanalyser har man fundet signifikant færre tilfælde af efterfølgende PHN blandt HZ-patienter, der blev behandlet med aciclovir [22, 23].

Behandlingslængden er syv dage uafhængigt af præparatvalg. Der er ikke evidens for at forlænge behandlingen [24]. Grænsen for behandlingsstart på 72 timer efter udslættets debut er delvist arbitrær. Det vides ikke, om behandling, som indledes efter tre døgn, har effekt. Behandling efter 72 timer kan over-

vejes, hvis der på dette tidspunkt stadig fremkommer nye elementer, eller hvis der er risiko for alvorlige komplikationer.

Patienter under 50 år har næppe en betydende effekt af antiviral behandling. Behandling kan gives i tilfælde af risiko for komplikationer samt ved svære smerter, ved udslæt, der involverer flere dermatomer, og ved prodromsmerter. HZ hos gravide udgør ingen risiko for fosteret, da det vil have antistoffer fra moderen. Er der indikation for at behandle moderen, kan aciclovir og valaciclovir anvendes. Famciclovir bør ikke anvendes, da der er utilstrækkelige data. HZ hos moderat og svært immunkompromitterede patienter behandles altid.

Der er fundet signifikant færre tilfælde af neurotrop keratitis hos zoster ophthalmicus-patienter, som

blev behandlet med aciclovir [25]. Konklusionen af et Cochrane-review fra 2008 er, at det ikke er tilstrækkeligt, men man må dog på baggrund af kendskabet til sygdomsopstigningen anbefale antiviral behandling til denne patientgruppe [26].

KORTIKOSTEROIDER

Resultater fra randomiserede, kontrollerede studier har vist, at kortikosteroider har en beskedent, men signifikant smertereducerende effekt på akutte HZ-smerter [24, 27]. Imidlertid viser resultaterne fra kliniske studier og et Cochrane-review, at kortikosteroider ingen effekt har på incidensen af PHN [28]. Grundet bivirkningsprofilen anbefales kortikosteroider kun anvendt til patienter med svære, akutte og behandlingsrefraktære HZ-smerter.



TABEL 1

Medikamenter, der kan anvendes til behandling af herpes zoster og postherpetisk neuralgi.

Medikament	Dosering	Meget almindelige bivirkninger	Evidens for effekt på akutte HZ-symptomer	Evidens for effekt på PHN
<i>Antivirale medikamenter</i>				
Aciclovir	800 mg fem gange dagl. i syv dage	Hovedpine, kvalme	Ja, reducerer smerter og varighed	Usikkert om incidensen af PHN påvirkes; varigheden af PHN gør sandsynligvis
Famciclovir	500 mg tre gange dagl. i syv dage			
Valaciclovir	1.000 mg tre gange dagl. i syv dage			
<i>Kortikosteroider</i>				
Prednisolon	30-60 mg en gang dagl. Nedtrappes til 0 over 2-3 uger	Ved kortvarig behandling: leukopeni, trombocytose, leukocytose, nedsat glukosetolerance, infektioner, eufori, depression	Ja, reducerer smerter og varighed	Nej
<i>Opioider</i>				
Et depotpræparat bør vælges. Præparatvalg og dispenseringsform (plaster versus tablet) afhænger af patienten. Undersøgt til behandling af smerter i forbindelse med HZ er:				
Oxycontin	10-20 mg depot tablet gives hver 12. time, stigende efter behov	Fælles: svimmelhed, kvalme Oxycontin derudover: sedation, hovedpine, synsforstyrrelser, opkastning, obstipation, hudkløe, urinretention	Oxycontin er vist at reducere smerter Tramadol: ingen data	Ja, reducerer smerter
Tramadol	50-100 mg 3-4 gange dagl.			
<i>Antidepressiva</i>				
Amitriptylin og nortriptylin	Initialt 25 mg ved sengetid. Giv evt. halv dosis til gamle. Kan øges med 25 mg hver dag til 150 mg fordelt på to doser	Konfusion, sedation, akkommodationsbesvær, sløret syn, mundtørhed, obstipation	Ingen data	Ja, reducerer smerter
<i>Antiepileptika</i>				
Gabapentin	300 mg ved sengetid. Kan øges til 300-400 mg 3-4 gange dagl.	Svimmelhed, træthed, ataksi	Ja, reducerer smerter	Ja, reducerer smerter
Pregabalin	75 mg ved sengetid. Kan øges til 300 (600) mg dagl. Fordelt på 2-3 doser			

HZ = herpes zoster; PHN = postherpetisk neuralgi; dagl. = dagligt.

SMERTEBEHANDLING

Både akutte HZ-smerter og PHN er ofte vanskelige at behandle. De væsentligste medikamenter er opioider, antidepressiva og antiepileptika.

Opioider

Både ved akutte HZ-smerter og PHN er der evidens for, at opioider har en signifikant smertelindrende effekt. Effekten er muligvis bedre end gabapentins og tricykliske antidepressivas [29, 30]. Et depotpræparat bør vælges. Præparatvalg og dispenseringsform (plaster versus tablet) afhænger af patienten. Tramadol er udover at være en svag opioidagonist også en noradrenalin- og serotoningenoptagelseshæmmer, hvilket teoretisk set kunne være en fordel ved behandling af akutte smerter ved HZ og PHN [9]. Et klinisk studie har vist, at tramadol har en signifikant bedre smertestillende effekt end placebo ved PHN [31], men der findes ikke studier, som undersøger effekten på akutte HZ-smerter. Traditionelt kombineres et opioid med et nonopioidt analgetikum. Der findes ingen kliniske studier, som underbygger denne praksis ved HZ eller PHN.

Antidepressiva

Der er god evidens for, at tricykliske antidepressiva (TCA) er effektive ved PHN og andre former for neuropatiske smerter [32, 33]. Den smertestillende effekt af TCA skyldes hovedsagelig en blokering af genoptagelsen af noradrenalin og serotonin i neuronerne. Derudover har TCA som lokalanæstetika en blokerende effekt på natriumkanaler. I et Cochrane-review, der blev opdateret i 2007, konkluderer man, at TCA er effektiv ved PHN med et *number needed to treat* på 2,7 for at opnå, at en patient får mindst moderat smertelindring [34]. Den smertelindrende effekt af TCA er på niveau med antiepileptikas [34]. Der er bedst evidens for at anvende amitriptylin, men formentlig har nortriptylin en sammenlignelig effekt. Pga. nortriptylins bivirkningsprofil bør dette præparat foretrækkes [35], men for begge præparater gælder det, at der kan opstå alvorlige bivirkninger. Vi fandt ingen litteratur, der omhandlede den smertelindrende effekt af TCA på akutte HZ-smerter, men det er vores indtryk, at TCA også kan anvendes til behandling af disse smerter. Serotonin- og noradrenalinogenoptagelseshæmmere (SNRI) er vist at have effekt ved diabetisk polyneuropati [9]. Effekten på akutte HZ-smerter eller PHN er ikke undersøgt. Sammenlignet med TCA formodes SNRI at have mindre effekt. SNRI kan forsøges, hvis TCA er kontraindiceret.

Antiepileptika

Gabapentin og pregabalin har en signifikant smer-

telindrende effekt på akutte HZ-smerter, allodyni og PHN [36, 37]. Den analgetiske effekt skyldes sandsynligvis en hæmning af frigivelsen af neurotransmittere. Gabapentin er billigst og bedst undersøgt, men pregabalins farmakokinetiske egenskaber er muligvis at foretrække. Der findes ingen studier, der sammenligner gabapentin og pregabalin. Præparaternes bivirkningsprofiler er sammenlignelige. Andre antiepileptika er kun sparsomt undersøgt til behandling af PHN, og deres anvendelse kan derfor ikke anbefales [9].

Øvrige behandlingsmuligheder

Topikal lidocain er vist at have effekt på PHN med allodyni. 5% lidocainplaster anvendes i flere europæiske lande [38]. Konklusionen fra et Cochrane-review, som er opdateret i 2009, er, at der ikke er tilstrækkelig evidens til at anbefale lidocain som førstevalg ved PHN med allodyni [39]. Capsaicin creme og -plaster er ligeledes vist at have en signifikant smertelindrende effekt på PHN [40].

Kombinationsbehandling

De kliniske studier, i hvilke man har undersøgt effekten af opioid, TCA eller antiepileptika på akutte HZ-smerter eller på incidensen af PHN, har alle kombineret behandlingen med et antiviralt middel. Både ved akutte HZ-smerter og PHN er der ofte behov for at anvende præparater fra to eller alle tre grupper af smertebehandling for at opnå en tilstrækkelig smertelindrende effekt. Det er vigtigt at være opmærksom på, at bivirkningerne kan være additive. Specielt skal der udvises forsigtighed ved kombination af TCA og stærke opioider pga. medikamenternes mulige CNS-supprimerende effekt.

KONKLUSION

HZ er et smertefuldt vesikulært udslæt, der typisk er lokaliseret til et enkelt dermatom, og som skyldes reaktivering af latent VZV. Aftagende cellulær immunitet er en betydende faktor for reaktiveringen. Ca. 20% får HZ på et tidspunkt i deres liv, hovedparten efter de er fyldt 60 år. PHN er smerter, som persisterer ud over tre måneder efter udslættets start. Omkring 15% af HZ-patienter udvikler PHN.

Antiviral behandling afkorter det akutte sygdomsforløb, men effekten på incidensen af PHN er usikker. Antivirale midler er veltolererede og anbefales i behandlingen af HZ hos patienter over 50 år ved risiko for komplikationer og ved nedsat immunforsvar. Der er evidens for at anvende opioider og antiepileptika til behandling af akutte HZ-smerter. TCA's effekt på akutte HZ-smerter er sparsomt belyst, men den antages at være på niveau med opioiders og

antiepileptikas. TCA, opioider og antiepileptika har smertelindrende effekt på PHN. Præparatvalg afhænger af patient og bivirkningsprofil. Ofte er det nødvendigt at kombinere flere midler eller at skifte mellem forskellige præparater pga. manglende effekt eller bivirkninger.

KORRESPONDANCE: *Kristian Kofoed*, Dermato-venerologisk Afdeling D41, Bispebjerg Hospital, 2400 København NV. E-mail: kkofo013@bbh.regionh.dk.

ANTAGET: 18. december 2009.

FØRST PÅ NETTET: 5. april 2010.

INTERESSEKONFLIKTER: *Kristian Kofoed* har modtaget forskningsmidler fra Sanofi Pasteur MSD. *Finn Rørholt* har modtaget honorar fra Sanofi Pasteur MSD og Nordpharma. *Jan Gerstoft* har modtaget forskningsmidler fra Sanofi Pasteur MSD og GlaxoSmithKline. *Carsten Sand* har modtaget honorar for udfærdigelse af informationsmateriale og foredrag fra Sanofi Pasteur MSD og GlaxoSmithKline.

TAKSIGELSER: Tak til patienter for tilladelse til publikation af fotos og tak til fotograf *Nis Kentorp*.

LITTERATUR

- Weller TH. Varicella and herpes zoster. Changing concepts of the natural history, control, and importance of a not-so-benign virus. *N Engl J Med* 1983;309:1434-40.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
- Brisson M, Edmunds WJ, Law B et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2001;127:305-14.
- Ragozzino MW, Melton LJ, III, Kurland LT et al. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:310-6.
- Strangfeld A, Listing J, Herzer P et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009;301:737-44.
- Whitley RJ. A 70-year-old woman with shingles: review of herpes zoster. *JAMA* 2009;302:73-80.
- Østergaard K, Damgaard M, Kristensen TB et al. Incidence of herpes zoster hos personer over 50 år. *Ugeskr Læger* 2009;171:2194-7.
- Weinberg JM. Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:S130-5.
- Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 1:S1-26.
- Espy MJ, Teo R, Ross TK et al. Diagnosis of varicella-zoster virus infections in the clinical laboratory by LightCycler PCR. *J Clin Microbiol* 2000;38:3187-9.
- Yawn BP, Saddier P, Wollan PC et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1341-9.
- Coplan PM, Schmader K, Nikas A et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain* 2004;5:344-56.
- Opstelten W, Zuidhoff NP, van Essen GA et al. Predicting postherpetic neuralgia in elderly primary care patients with herpes zoster: prospective prognostic study. *Pain* 2007;132 Suppl 1:S52-9.
- Whitley RJ, Shukla S, Crooks RJ. The identification of risk factors associated with persistent pain following herpes zoster. *J Infect Dis* 1998;178 Suppl 1:S71-5.
- Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30.
- Sweeney CJ, Gilden DH. Ramsay Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:149-54.
- Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM et al. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1985;152:1172-81.
- Naesens L, De CE. Recent developments in herpesvirus therapy. *Herpes* 2001;8:12-6.
- Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1546-53.
- Li Q, Chen N, Yang J et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD006866.
- 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.
- Jackson JL, Gibbons R, Meyer G et al. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997;157:909-12.
- Wood MJ, Kay R, Dworkin RH et al. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 1996;22:341-7.
- Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW et al. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994;330:896-900.
- Severson EA, Baratz KH, Hodge DO et al. Herpes zoster ophthalmicus in Olmsted County, Minnesota: have systemic antivirals made a difference? *Arch Ophthalmol* 2003;121:386-90.
- Uscategui T, Doree C, Chamberlain IJ et al. Antiviral therapy for Ramsay Hunt syndrome (herpes zoster oticus with facial palsy) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006851.
- Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW, Jr. et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *Ann Intern Med* 1996;125:376-83.
- He L, Zhang D, Zhou M et al. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD005582.
- Dworkin RH, Barbo RL, Tyring SK et al. A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. *Pain* 2009;142:209-17.
- Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002;59:1015-21.
- Boureau F, Legallier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104:323-31.
- Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:327-31.
- Bach FW, Finnerup NS, Jensen TS. Neuropatiske smerter. *Ugeskr Læger* 2006;168:1964-6.
- Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD005454.
- Watson CP, Vernich L, Chipman M et al. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology* 1998;51:1166-71.
- Hempstead K, Nurmikko TJ, Johnson RW et al. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med* 2005;2:e164.
- Berry JD, Petersen KL. A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2005;65:444-7.
- Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004846.
- Hans G, Sabatowski R, Binder A et al. Efficacy and tolerability of a 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of a long-term study. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1295-305.
- Watson CP, Tyler KL, Bickers DR et al. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther* 1993;15:510-6.



DANISH MEDICAL BULLETIN

Det nye nummer af Danish Medical Bulletin er nu tilgængeligt på nettet: www.danmedbul.dk

Tilmeld dig E-mail Alerts fra Danish Medical Bulletin og få en mail, når der udkommer et nyt nummer.

Original articles

Female medical students are estimated to have a higher risk for developing eating disorders than male medical students. *Agnete Skovlund Dissing, Nanna Hasle Bak, Laura Erna Toftegaard Pedersen & Birgit H. Petersson*

Danish general practitioners only play a minor role in the coordination of cancer treatment. *Rikke Dalsted, Ann Dorrit Guassora & Thorkil Thorsen*

Perforated diverticulitis operated at Sahlgrenska University Hospital 2003-2008. *Anders Thornell, Eva Angenete & Eva Haglund*

Limited knowledge of lipid rescue therapy in local anaesthetic systemic toxicity. *Peter Jensen-Gadegaard, Martin Skjønnemand, Jens Damgaard-Jensen & Bo Gottschau*

Trends in the incidence of malignant melanoma in Denmark 1978-2007. *Anders Klit, Jennifer Berg Drejpe & Krzysztof Tadeusz Drzewiecki*

Few complications after paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Signe Skovgaard Wiese, Christian Mortensen & Flemming Bendtsen*

Assessment of drug treatment quality in two Danish health care-centres. *Kajsa Edfors & Stig Ejdrup Andersen*

PhD thesis

Studies on radionuclide imaging and contrast ultrasound for sentinel node diagnostics in breast cancer and melanoma. *Kristina Rue Nielsen*