

# Herpes zoster: Er der gavnlige effekter ved opstart af antiviral terapi hos immunkompetente voksne >72 timer efter symptomdebut?

Niels Krarup Baymler, Louise Vingtoft, Christian Møbjerg Sørensen

## RESUME

**Formål:** Formålet med artiklen er at undersøge behandlingseffekten af AT på sygdomsvarighed, smerter (herunder PHN) og øvrige ledsagesymptomer forårsaget af HZ hos immunkompetente voksne ved behandlingsstart >72 timer efter udslættets debut. **Metode:** Systematisk litteratursøgning i PubMed samt frisøgning i øvrige databaser. Vi har screenet og udvalgt studier i overensstemmelse med definerede kriterier for population, intervention, comparison og outcome (PICO). Vi har udvalgt originale, kliniske forsøg og inkluderet både randomiserede og non-randomiserede forsøg. Vi har inkluderet artikler, der undersøger forskningsspørgsmålet både som et primært eller et sekundært outcome. Validiteten og kvaliteten af alle artikler er vurderet ved kritisk litteraturgennemgang. Kvaliteten af non-randomiserede studier er vurderet ved brug af Newcastle-Ottawa Scale. **Resultater:** Syv artikler er inkluderet. En artikel undersøger varigheden af læsioner og finder kortere varighed af læsioner ved tidlig sammenlignet med sen opstart af behandling. En artikel finder ingen relevant forskel i mediantiden for ophør af neurologiske ledsagesymptomer. Alle artikler undersøger effekten af behandling på akutte/tidlige smerter og/eller PHN. Der er anvendt mange forskellige effektmål for smerter, og resultaterne er præget af stor grad af heterogenitet. En artikel finder grænsesignifikant reduktion i forekomst, og en artikel signifikant reduktion af smerteintensitet, af akutte/tidlige smerter ved tidlig sammenlignet med sen opstart af behandling. To artikler finder ingen forskel i mediantiden for ophør af smerter ved tidlig sammenlignet med sen opstart af behandling. Ingen artikler finder signifikant forskel i varighed eller forekomst af PHN ved tidlig sammenlignet med sen opstart af behandling. **Konklusion:** På baggrund af de forskelligartede resultater kan det ikke afvises, at der kan være en gavnlig effekt af at opstarte behandling >72 timer efter HZ-debut. Dette kan i praksis tages med i kliniske overvejelser, hvor man kan overveje opstart af behandling trods HZ-debut >72 timer, særligt ved patienter med øget risiko for PHN.

## Introduktion

Herpes zoster (HZ) er en reaktivering af varicella zoster virus (VZV), som ligger latent i dorsalroden af et sensorisk ganglion. Den kliniske manifestation af HZ er et akut indsættende smertefuldt vesikuløst/bulløst udslæt svarende til et dermatom ledsaget af nervesmerter (1,2). Mekanismen bag reaktiveringen af VZV er ikke fuldt klarlagt, men skyldes formentlig den aftagende cellemedieret immunitet, som er relateret til alder (2).

Epidemiologi. Incidensen af HZ er ca. 3/1000 og betydeligt højere blandt ældre mennesker ud fra den hypotese, at deres immunitet falder hvorfor incidensen af HZ er højere i denne aldersgruppe (3,4). Risikoen for HZ er ligeledes større for kvinder end for mænd, for hvide end

for sorte og for individer med familiehistorik for HZ (4).

Sygdomsudvikling. HZ er sædvanligvis en klinisk diagnose men kan verificeres ved påvisning af VZV ved PCR. Udslættet er ofte forudgået af en prodromalfase på 2-3 dage med stikkende, kløende og smertefuld følelse på huden. Herefter debuterer udslættet med tilkomst af elementer målende 3-5 mm i 3-5 dage. Elementerne udvikles hurtigt til grupperede vesikler eller bullae. Efter 7-10 dage er udslættet ofte skorpebelagt uden tilkomst af nye elementer. Der ses først fuld remission efter ca. 4 uger. (1,2,4,5).

Der kan opstå komplikationer såsom post-herpetisk neuralgi (PN) med persisterende smerte efter remission af det kutane udbrud. Risikofaktorer for PN er høj alder, svære

smertes, prodromale symptomer og størrelsen på udslættet (6,7). Komplikationer af mere alvorlig karakter, såsom zoster ophtalmicus, Ramsay-Hunts syndrom eller mere sjældent herpes zoster encefalitis behandles i sekundærsektoren med anden behandlingsstrategi og -metode, hvorfor nærværende artikels fokus er rettet mod HZ, da dette i langt hovedparten af tilfældene behandles i almen praksis.

Behandling. Førstevalgsbehandlingen i Danmark af HZ er systemisk antiviral terapi (AT) med enten aciclovir eller valaciclovir i 7 dage opstartet <72 timer efter udslættets debut (1,8). Opstart af behandling <72 timer efter debut er vist at afkorte virusudskillelsen, standser dannelsen af nye hudlæsioner og fremskynder ophelingen. Desuden reducerer det muligvis risikoen for langvarige smerter (1). Udover antiviral behandling tillægges i flere tilfælde smerte-behandling, som både kan være topikal i form af lidokain eller systemisk i form af PCM, NSAID, TCA, opioider eller gabapentin (1).

72-timers kriteriet. For at AT er mest mulig effektiv anbefaler guidelines opstart <72 timer fra udslættets debut. Trods dette er det vores indtryk, at mange klinikere vælger at opstarte behandling at patienter der henvender sig >72 timer. Dette kan skyldes tvivlsspørgsmålet omkring debuttidspunktet, men også klinikerens skøn i forhold til sværhedsgrad, komorbiditet og risikofaktorer for udviklingen af komplikationer som fx. PHN.

72-timers kriteriet gør sig gældende flere steder i litteraturen; både i behandlingsinstrukser, guidelines og artikler. Der er flere artikler der adresserer kriteriet som en arbitrærgrænse, og at der muligvis kan være effekt af at behandle nogle patientgrupper >72 time efter udslættets debut (4, 5, 9, 10). I litteraturen har man bl.a. undersøgt effekten

af AT ved opstart af behandling med forskellige cut-of grænser som ligger mellem 0-48 timer, 48-72 timer og < eller > 72 timer efter debut af HZ udslættet (4, 15, 16, 17, 18, 19, 20).

---

## Formål

Nærværende artikel ønsker derfor at undersøge:

om der er en gavnlig effekt af antiviral terapi på

- sygdomsvarighed
- smerter
- øvrige ledsagesymptomer

forårsaget af kutan herpes zoster virus hos immunkompetente voksne ved behandlingsstart >72 timer efter udslættets debut.

---

## Metode

For at besvare formålet med reviewet, er inklusions- og eksklusionskriterier for udvælgelsen af artikler udarbejdet i overensstemmelse med udvalgte PICO kriterier (Population, Intervention, Comparison, Outcome), se figur 1.

Population	Voksne med kutan herpes zoster
Intervention	Behandling med peroral antiviral terapi
Comparison	Tidspunkt for opstart af behandling. Tidlig opstart af behandling sammenholdt med senere opstart.
Outcome	Sygdomsvarighed, smerter, senfølger og komplikationer (herunder postherpetisk neuralgi)

Figur 1. PICO kriterier.

Vi søgte d. 3/11/23 i PubMed database efter relevante studier, med søgestrengen:

*("Herpes Zoster"[MeSH Terms] OR "Shingles"[All Fields]) AND ("antiviral agents/therapeutic use"[MeSH Major Topic] OR "pain/drug therapy"[MeSH Major Topic]*

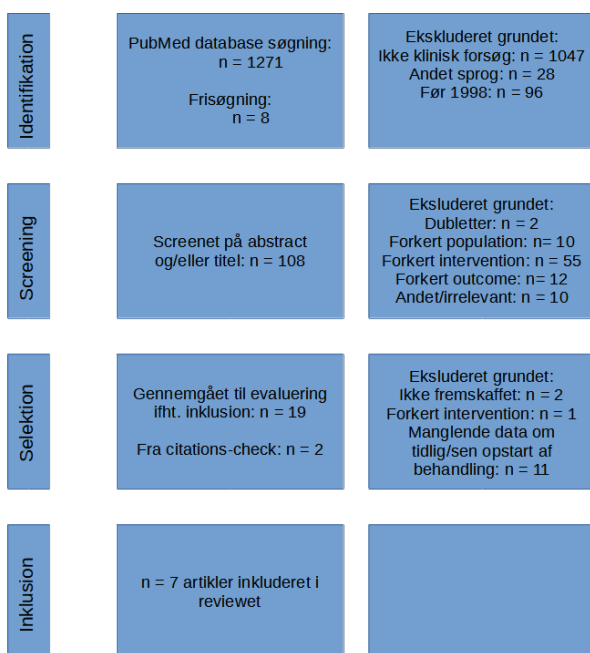
OR "Valacyclovir"[Supplementary Concept] OR "Acyclovir"[Supplementary Concept]) AND ("Treatment"[All Fields] OR "Initiation"[All Fields] OR "Treatment Outcome"[MeSH Terms] OR "Prognosis"[MeSH Terms]))

Herefter filtrerede vi studierne til kun at inkludere kliniske forsøg, kun forsøg på voksne mennesker samt artikler skrevet på dansk og/eller engelsk. For at sikre størst mulig relevans af studierne, er søgningen begrænset til artikler inden for de seneste 25 år (ekskluderet før år 1998).

I tillæg søgte vi efter litteratur ved frisøgning med brug af søgemaskinen elicet.com (12) og følgende søgning:

*Find studies regarding treatment of herpes zoster after 72 hours since onset of rash*

Foruden ovenstående søgninger, lavede vi et såkaldt citations-check ved at søge efter relevante artikler, der enten refererer til eller citeres i udvalgte relevante artikler. Hertil er benyttet litmaps.com (13). Se figur 2 for overblik over søgestrategi.



Figur 2. Søgestrategi

Til vurdering af studiekvalitet er der ved inklusion af ikke-randomiserede forsøg, anvendt Newcastle-Ottawa-Score (NOS). NOS er valideret til vurderingen af kvaliteten af ikke-randomiserede studier (14). Studierne er opdelt i enten høj kvalitet (NOS > 7), middel (NOS 5-7) eller lav kvalitet (NOS <5). Inkluderede randomiserede forsøg er ikke systematisk evalueret for studiernes kvalitet.

## Resultater

Studiernes karakteristika. Nærværende artikel tager udgangspunkt i 7 studier, som alle er inkluderet ved at berøre tidsfaktoren for opstart af AT (Valacyclovir, Famciclovir og Aciclovir) efter konstatering af HZ i almen praksis. De overordnede karakteristika for de 7 inkluderede studier er opsummeret i tabel 1.

Det fremgår af tabel 1 at udformningen af studierne er forskellig og omfatter kohortestudier, randomiserede studier, registerstudier og kontrollerede kliniske forsøg. Studierne er desuden af forskellig størrelse og har medtaget alt fra 86 til 1897 patienter. I alt er der inkluderet data fra 5151 patienter.

HZ forekommer over hele verden, hvilket kommer til udtryk i de 7 studier, som kommer fra hhv. Japan, Frankrig, UK og Iran. Et enkelt af studierne er internationalt og har medtaget data fra 26 forskellige lande. Tidligere studier har vist at HZ er hyppigere hos ældre, og det oftest er denne population der udvikler komplikationer i form af smerter og PHN (21). Medianalderen er ikke beskrevet i studierne, men omfatter voksne (>18 år) immunkompetente patienter. Studie #3 og #6 har udelukkende valgt at inkludere patienter > 50år.

Outcome i de 7 inkluderede studier er forskellig, men de berører alle smerter efter HZ. Andre faktorer der bliver belyst er alder,

Forfatter	#	Type studie	Land	Årstal	Studiepopulation	Intervention	Outcome
Kurukawa et al	#1	Kohortestudie	Japan	2002	n = 263 Alder > 18 år	Valaciclovir og aciclovir	Smerte (VAS), ledsagesymptomer, kutane manifestationer
Ono et al	#2	Multicenter RCT	Japan	2012	n = 86 Alder > 18 år	Famciclovir eller valaciclovir	Smerte (VAS), allodyni, hypæstesi
Rabaud et al	#3	Kohortestudie	Frankrig	2013	n = 1258. Alder > 50 år	Valaciclovir, aciclovir og famciclovir	Smerte
Decroix et al	#4	Kohortestudie	International (26 lande)	2000	n = 1897 Alder > 18 år	Valaciclovir	Smerte, neurologiske ledsagesymptomer, kutane manifestationer
Dworkin et al	#5	Multicenter RCT	UK	1998	n = 419 Alder > 18 år	Famciclovir	Alder, udslættets alvorlighed og smerte.
Rasi et al	#6	Klinisk kontrolleret forsøg	Iran	2010	n = 152 Alder > 50 år	Aciclovir	Smerte (VRS 1-4)
Wood et al	#7	Multicenter RCT	UK	1998	n = 1076 Alder > 18 år	Aciclovir vs placebo. Aciclovir vs valaciclovir.	Smerte

Tabel 1. Sammenligning af studiekaraktistika.

risikofaktorer, neurologiske ledsagesymptomer, kutane manifestationer, og andre ledsagesymptomer ved HZ.

Kvalitet af non-randomiserede studier (#1, #3, #4, #6) er forsøgt kvalificeret ved brug af NOS. Tre af studierne (#1, #3, #6) er af middel kvalitet (NOS 5-7), studie #4 er af lav kvalitet (NOS < 5). Samlet NOS score samt opsummering af karakteristika, der ligger til baggrund for scoren, fremgår af bilag 1.

Tre af studierne (#1, #3, #4) er multicenterstudier. Studie #6 er et monocenterstudie. Ingen af studierne sammenligner med en kontrolgruppe. Ift. studiepopulationens sammenlignelighed med patientpopulationen i almen praksis, bemærkes at der er ekskluderet patienter < 50 år i studie #1 og #3. I #2 er ekskluderet patienter med høj grad af selvrappede smerter (VAS score > 50 mm).

Ved indsamling af data, har alle studierne en klinisk vurdering ved diagnosetidspunktet.

Studie #3 har indsamlet data i follow-up-perioden ved telefonisk interview. De øvrige studier (#1, #4, #6) har indsamlet data i follow-up perioden ved brug af både klinisk vurdering og selvrappede data. Studie #1 og #3 beskriver et frafald fra kohorten på hhv. 50% og 20% i follow-up perioden. Dette er ikke beskrevet for de to øvrige studier.

Kvalitet af randomiserede studier. Karakteristika til at belyse kvaliteten og risiko for bias for de inkluderede randomiserede studier er belyst i bilag 2.

Alle tre studier (#2, #5, #7) er multicenterstudier. I to studier (#2, #5) ses forskel på interventions- og placebogruppe efter randomisering, i studie #2 er forskellen mest markant på størrelsen af grupperne, og i studie #5 ses forskel på alder, smerte, størrelse samt varighed af udslæt. I studie #2 er det velbeskrevet at allokeringen af patienter i randomiseringsprocessen er foregået skjult. Dette er ikke tydeligt ved de to øvrige studier.

#	Sammenligningsgrundlag	HZ relaterede smerter	Varighed af læsioner	Øvrige
#1	Subgruppe-analyse af ptt. opstartet AT <72t vs. >72t efter udslettets debut	<b>6 mdr. kontrol.</b> Prævalens. <72t: 17,9% >72t: 28,7% Non-signifikant (ingen p værdi)	%	%
#2	Subgruppe-analyse af ptt. opstartet AT <72t vs. >72t (<120t) efter udslettets debut	<b>7 dages kontrol.</b> Famciclovir: <72t: VAS reduktion ~55% (p=0,008) >72t: Ingen reduktion Valaciclovir: <72t: Ingen reduktion >72t: Ingen reduktion <b>2-3 ugers kontrol.</b> Famciclovir: <72t: VAS reduktion ~70% (p<0,001) >72t: VAS reduktion ~50% (p=0,009) Valaciclovir: <72t: VAS reduktion ~50% (p=?) >72t: VAS reduktion ~55% (p=0,016)	%	%
#3	Primær-analyse af ptt. opstartet AT <72t vs. >72t efter udslettets debut	Prævalens <b>Dag 15 kontrol.</b> <72t: 46,4% >72t: 35,6% (p=0,022) <b>1 mdr kontrol</b> <72t: 29,6% >72t: 18,2% (p=0,007) <b>6 mdr kontrol</b> <72t: 9,1% >72t: 8,9% (p=0,453)	%	%
#4	Subgruppe-analyse af ptt. opstartet AT <72t vs. >72t efter udslettets debut	Mediantid for ophør af smerte <72t: 16 dage >72t: 15 dage Ingen p-værdi	%	Mediantid for ophør af neurologiske ledsagesymptomer. <72t: 24 dage >72t: 22 dage Ingen p-værdi
#5	Subgruppe-analyse af ptt. opstartet AT <48t vs. 48t-72t efter udslettets debut	Hazard Ratio (HR) for varighed af postherpetisk neuralgi (PHN). HR= 1,26 (p=0,2) (s.v.t. non-signifikant 26% længere varighed ved patienter opstartet i behandling <48 timer mod 48-72h.)	%	%
#6	Primær-analyse af ptt. opstartet AT <72t vs. >72t efter udslettets debut	Verbal rating scale (VRS 0-4) <b>1 uges kontrol</b> <72t: 2.19 (± 1.21) >72t: 2.23 (± 1.19) (p = 0.76) <b>1 mdr kontrol</b> <72t: 0.88 (± 0.66) >72t: 0.94 (± 0.72) (p = 0.66) <b>3 mdr kontrol</b> <72t: 0.51 (± 0.13) >72t: 0.54 (± 0.19) (p = 0.77)	Tid for klinisk ophealing. <72t: 7-10 dage >72t: 12-25 dage Ingen p-værdi.	%
#7	Primær-analyse af ptt. opstartet AT <48t vs. 48t-72t efter udslettets debut	Mediantid for ophør af smerte: <48t: 28 dage 48-72t: 28 dage Ingen p-værdi  HR for varighed af smerte ved behandling med aciclovir vs. placebo: <48t: 1.68 (1.19, 2.38) (p < 0.005) 48-72t: 2.20 (1.03, 4.21) (p = 0.04)	%	%

Metoden for studie #5 er ikke tydeligt beskrevet i studiet. Ingen af studierne har beskrevet blanding af patienter eller personale.

Forskel i tidlig versus sen opstart af AT. Se sammenfatning af fund i inkluderede artikler i tabel 2. I de sammenlignede artikler ses det generelt, at AT nedbringer smerter efter debut af HZ. Eksempelvis finder studie 5# at risikoen for PHN stiger for placebogruppen i follow-up perioden og er statistisk signifikant fra 3. måned indtil studiets afslutning (6. måned) sammenlignet med gruppen behandlet med AT. Dog ses det i studie 3#, at der ved måned 3, 6, 9 og 12 i follow-up perioden ikke er signifikant forskel i rapporteret smerte i placebogruppen sammenlignet med grupperne med AT.

Kortere smertevarighed ved tidlig behandling. Studie 1# finder kortere smertevarighed hos patienter opstartet i aciclovir behandling < 72 timer sammenlignet med >72 timer, forskellen findes dog ikke statistisk signifikant. Dette fund stemmer overens med studie 2# hvor der findes grænsesignifikant reduktion i VAS score på dag 7 ved behandling <72 timer sammenholdt med >72 timer efter debut af udslæt. Ydermere findes ikke signifikant marginal VAS score reduktion efter 2-3 uger ved behandling <72 timer sammenholdt med >72 timer efter debut af udslæt.

Højere smerterapportering ved tidlig intervention. I modsætning finder studie #3 at incidensen af HZ-relateret smerte er systematisk højere rapporteret hos patienter der startede AT < 72 timer end for andre patienter og særligt end patienter som startede AT > 72 timer. Forskellen findes statistisk signifikant på dag 15 og efter 1 måned i follow-up perioden og ikke signifikant fra måned 3 til 12. Ligeledes finder studie #5 non-signifikant højere rapporteret smerte i

gruppen opstartet i AT <48 versus gruppen opstartet i tidsintervallet 48-72 timer.

Ingen signifikant forskel imellem grupperne. Studie 7# finder ingen forskel i mediantiden for ophør af smerter når behandlingsstart <48 timer sammenlignes med behandlingsstart imellem 48-72 timer for aciclovirbehandlede patienter (28 vs. 28 dage.).

Studie #6 finder ingen signifikant forskel i smerte på noget som helst tidspunkt i follow-up perioden for patienter med AT-behandlingsstart <72 timer versus >72 timer. Der ses god smertelindring efter 1 uge uanset hvornår AT opstartes. Det ses, at hudlæsionerne er helet hurtigere for gruppen med behandlingsstart <72 timer versus >72 timer.

Ligeledes finder studie #4 ved subgruppe analyse ingen forskel på smerte eller neurologiske ledsagesymptomer ved opstart af behandling >72 timer versus <72 timer efter debut af udslæt. For smerte er median-tiden for recession af symptomer henholdsvis 16 og 15 dage for tidlig versus sen behandling. Mediantid for ophør af neurologiske ledsagesymptomer er hhv. 24 og 22 dage.

Alder. Studie #1 finder desuden, at patientpopulationen med persisterende smerter efter 3 mdr. er  $\geq 60$  år.

Vaccination. Studie #3 introducerer vaccination mod HZ som den bedste præventive metode for udviklingen af PHN.

---

## Diskussion

I nærværende studie er det forsøgt at svare på, om der er gavnlige effekter ved opstart af AT >72 timer på sygdomsvarighed, smerter og senfølger efter udbrud af HZ. Konklusionerne

i de inkluderede studier er forskelligartede og giver ikke et entydigt svar på forskningsspørgsmålet.

For studie #1 og #2 findes non-signifikante reduktioner i smerte efter opstart i AT <72 timer efter HZ debut sammenlignet med behandling opstartet >72 timer efter HZ debut. Jo tidligere intervention med AT, jo hurtigere må man forvente, at replikation af vira reduceres, hvilket stemmer overens med disse fund.

Studie #3 finder, at smerterapporteringen er højere i gruppen behandlet med AT <72 timer efter HZ debut sammenlignet med gruppen behandlet >72 timer efter debut. En mulig forklaring på dette kunne være, at patienterne med flest smerter henvender sig tidligt, og derfor oplever en højere smerteintensitet end de patienter der henvender sig senere, dette fund er modstridende med fundene i studie #1 og #2, hvor resultaterne dog er non-signifikante. I studie #3 er den undersøgte population >50 år, hvorimod populationen i studie #1 og #2 er >18 år, hvilket kunne indikere, at jo ældre man er, jo højere smerterapportering.

Studierne #4, #6 og #7 finder ingen signifikant forskel på rapporteret smerte imellem tidlig og sen behandling af AT. At samme resultat bliver fundet uafhængig af studietype (3 forskellige studietyper), population (både >18 år og >50 år) og ved undersøgelse af forskellig AT, kunne indikere, at effekten af opstart af AT >72 timer efter debut er ligeså effektiv som ved opstart af AT < 72 timer. Om der er en øvre grænse for opstart af AT er usikkert, men det må antages at jo tidligere behandlingen iværksættes, jo mere effektiv er den. Dette stemmer overens med fundene i studie #6, hvor der ses hurtigere heling af læsionerne i gruppen med tidlig intervention, hvilket kunne tyde på, at den virale replikation er stoppet hurtigere i denne gruppe.

Studie #5 finder at jo større smerte, udbredelse af udslæt og jo højere alder, jo større risiko er der for udviklingen af senfølger i form af PHN. Ligeledes ses det, at for placebogruppen er risikoen større for udviklingen af PHN sammenlignet med interventionsgruppen. Dette stemmer overens med den øvrige litteratur og med de kliniske vejledninger som anbefaler opstart af AT og angiver alder som en risikofaktor.

Styrker og svagheder. Der er foretaget bred søgning i flere databaser samt friségning efter relevante artikler ved at krydstjekke citationer. Dette sikrer en bred afdækning af litteraturgrundlaget på området, og styrker studiet. For at sikre tilstrækkelige data til at belyse vores forskningsspørgsmål, har vi inkluderet artikler, hvor spørgsmålet vedrørende effekten af tidlig vs. sen opstart af AT, ikke var det primære mål (#1, #2, #4, #5). Dette har gjort det muligt at indsamle mere data, men introducerer risiko for selektiv outcome bias. Der ses dog ikke tegn til en systematisk forskel i resultatet på tværs af de artikler, der undersøgte spørgsmålet som primært formål i forhold til de artikler, der undersøgte det som et sekundært outcome eller som subgruppe-analyse.

Ligeledes er typen af de inkluderede studier ganske forskellig. Vi har således inkluderet både randomiserede og ikke-randomiserede studier, hvilket kan gøre det vanskeligt at sammenligne resultater studierne imellem. Ingen af de inkluderede non-randomiserede studier sammenligner med en kontrol- eller placebogruppe. Effekten af AT i de respektive interventioner, vil således være vanskelig at adskille fra spontanforløb af HZ. Effekten af AT på HZ ved opstart <72 timer efter udslættets debut er dog veletableret i litteraturen, hvorfor det vurderes rimeligt at sammenligne effekten af behandling >72 timer med effekten af behandling <72 timer. Vi kan

imidlertid ikke være sikre på, at grupperne er sammenlignelige, da der ikke har været nogen randomisering i studierne. Som eksempel beskrives i studie #3 højere HZ-relateret smerte i gruppen, der præsenterer sig ved lægen <72 timer efter udslættets debut sammenholdt med gruppen, der præsenterer sig >72 timer efter debut. Sådanne forskelle imellem grupperne, giver risiko for en bias imod ingen effekt, hvilket vil udviske eventuelle forskelle i effekten af behandling ved tidlig hhv. sen opstart af AT. Overordnet vurderes studiepopulationen i alle studierne at være klinisk repræsentative.

Forskellig AT. Det er ligeledes værd at bemærke, at vi i udvælgelsen af studier har inkluderet interventioner med forskellige typer peroral AT. Vi ser således ikke på eventuelle forskelle lægemidlerne imellem. Tidligere studier har indikeret en mulig større effekt af famciclovir på komplikationer som PHN, hvilket kunne vanskeliggøre sammenligning af resultater studierne imellem og kan have influeret på resultaterne i de præsenterede studier.

Risikofaktorer for senfølger. Flere af studierne antyder, at man bør opstarte behandling ud fra en klinisk vurdering af patientens alder, sværhedsgrad af udslættet, komorbiditet samt risikofaktorer, for at mindske risikoen for PHN, og i mindre grad kigge på debuttidspunktet for udslættets begyndelse for immunkompetente voksne (#1, #2, #3, #5).

Studie #1 finder bl.a. at risikoen for at udvikle PHN er markant større hos patienter over 60 år. Studie #2 finder at ingen af de undersøgte patienter med langvarige gener efter HZ var under 50 år. Samtidig fandt man en signifikant reduktion af smerte på dag 7 hos patienter over 50 år, som var opstartet i AT uanset tidspunkt for opstart (#2). Man kan derfor diskutere om der skal være forskel på tidsgrænsen for opstart af AT hos patienter over

og under 50 år. Herudover kan man diskutere, om disse forhold også gør sig gældende for europæere, eller om det primært er et fænomen tilknyttet asiatisk etnicitet, da både stude #1 og #2 er udført i Japan.

Klynger af vesikler, påvirket søvn og hyperæstesi er ligeledes udpeget som risikofaktorer i studie #1. Både alder og sværhedsgraden af hudlæsioner genfindes som risikofaktorer i studiet af Higa et al (22), som således understøtter vigtigheden af at identificere risikofaktorerne for udvikling af PHN, for evt. at kunne tilbyde patienter med risiko for et kompliceret forløb AT på trods af henvendelse >72 timer efter udslættets debut.

Vaccination. Studie #3 konkluderer at vaccination mod HZ den bedste metode til at forebygge HZ relaterede smerter og PHN. I Danmark er Shingrix godkendt som vaccination imod HZ, og målgruppen er bl.a. personer over 50 år, som tidligere har haft VZ og derfor er i risiko for HZ(23). Vaccinen er udelukkende til profylaktisk brug og det er usikkert, hvor længe man er beskyttet udover de 4 år, som på nuværende tidspunkt er undersøgt. Vaccinen har således ingen plads i behandling af det akutte udbrud af HZ.

---

## Konklusion

Nærværende artikel har ønsket at undersøge, om der er gavnlig effekt at AT på sygdomsvarighed, smerter og øvrige ledsage symptomer ved kutan HZ.

Sygdomsvarighed. Kun et studie (#6) berører opheling af læsioner, og her ses det, at læsionerne svinder ved opstart af AT <72 timer, i samme studie er der dog ikke forskel i rapporteret smerte.

Smerter. I de inkluderede studier er der opstillet forskellige mål for AT behandlingen. Det ses, at resultaterne er forskelligartede,



ligesom studierne designs, hvilket gør det vanskeligt at sammenligne resultaterne. Der ses både kortere smertevarighed ved tidlig intervention, højere smerterapportering ved tidlig intervention og ingen forskel i behandlingen imellem tidlig versus sen behandlingsstart.

Ledsagesymptomer. Kun studie #4 har berørt ledsagesymptomer i form af unormal følsomhed, som ses at remittere efter 24 og 22 dage for AT-behandlingsopstart hhv. <72 timer og >72 timer.

På baggrund af de forskelligartede resultater kan det ikke afvises, at der kan være en gavnlig effekt af at opstarte behandling >72 timer efter HZ-debut. Der er dog behov for yderligere forskning for endelig at afgøre, i hvilket tidsinterval AT kan opstartes for at opnå gavnlig effekt og ydermere om den gavnlige effekt gør sig gældende for alle aldersgrupper. For klinikerne vil afdækning af risikofaktorer ligeledes være gavnligt for at kunne vurdere risikopatienterne i målgruppen for opstart af AT >72 timer efter HZ-debut.

---

## Referencer:

- 1) Herpes zoster, Lægehåndbogen: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hud/tilstande-og-sygdomme/vesikulaere-tilstande/herpes-zoster/>
- 2) Andersen, K.E., Iversen, L, Lomholt, H.B, Wulf, H.C: Klinisk dermatologi og venerologi (4. udgave), Munksgaard, 2015.
- 3) 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.
- 4) Decroix J, Partsch H, Gonzalez R, Mobacken H, Goh CL, Walsh L, Shukla S, Naisbett B. Factors influencing pain outcome in herpes zoster: an observational study with valaciclovir. Valaciclovir International Zoster Assessment Group (VIZA). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000 Jan;14(1):23-33. doi: 10.1046/j.1468-3083.2000.00020.x. PMID: 10877249.
- 5) Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):255-63. doi: 10.1056/NEJMcp1302674. PMID: 23863052; PMCID: PMC4789101.
- 6) Kofoed K, Rønholt F, Gerstoft J, Sand C. Herpes zoster: klinik, diagnostik og behandling [Herpes zoster: clinical manifestation, diagnosis and treatment]. *Ugeskr Laeger.* 2011 Jan 10;173(2):114-9. Danish. PMID: 21219842.
- 7) Opstelten W, Zuithoff 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.
- 8) 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.
- 9) Variceller og herpes zoster (virusinfektioner), [pro.med.dk: https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318184](https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318184)
- 10) Rabaud C, Rogeaux O, Launay O, Strady C, Mann C, Chassany O, Bouhassira D, Gaillat J. Early antiviral treatment fails to completely prevent herpes-related pain. *Med Mal Infect.* 2013 Dec;43(11-12):461-6. doi: 10.1016/j.medmal.2013.07.012. Epub 2013 Nov 18. PMID: 24262914.
- 11) Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, Betts RF, Gershon AA, Haanpaa ML, McKendrick MW, Nurmikko TJ, Oaklander AL, Oxman MN, Pavan-Langston D, Petersen KL, Rowbotham MC, Schmader KE, Stacey BR, Tyring SK, van Wijck AJ, Wallace MS, Wassilew SW, Whitley RJ. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007 Jan 1;44 Suppl 1:S1-26. doi: 10.1086/510206. PMID: 17143845.
- 12) Kung JY. *Elicit.* *J Can Health Libr Assoc.* 2023 Apr 1;44(1):15-8. doi: 10.29173/jchla29657. PMCID: PMC10089336.
- 13) About Litmaps. Articles about our company, our technology, and our future: <https://docs.litmaps.com/en/collections/3420745-about-litmaps>
- 14) Cochrane Handbook. Tools for assessing methodological quality or risk of bias in non-randomized studies: [https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_13/13\\_5\\_2\\_3\\_to\\_ols\\_for\\_assessing\\_methodological\\_quality\\_or\\_risk\\_of.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_13/13_5_2_3_to_ols_for_assessing_methodological_quality_or_risk_of.htm)
- 15) Kurokawa I, Kumano K, Murakawa K; Hyogo Prefectural PHN Study Group. Clinical correlates of prolonged pain in Japanese patients with acute herpes zoster. *J Int Med Res.* 2002 Jan-Feb;30(1):56-65. doi: 10.1177/147323000203000109. PMID: 11921500.
- 16) Ono F, Yasumoto S, Furumura M, Hamada T, Ishii N, Gytoku T, Higuchi M, Inokuchi K, Jyo K, Koga H, Komai A, Maruta K, Mashiko T, Mihara T, Miyahara H, Miyasato M, Muto K, Nagase K, Nagata M, Sakihama H, Tanahashi T, Ueda A, Yamakawa K, Ohata C, Dainichi T, Tsuruta D, Hashimoto T. Comparison between famciclovir and valacyclovir for acute pain in adult Japanese

- immunocompetent patients with herpes zoster. *J Dermatol.* 2012 Nov;39(11):902-8. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01584.x. Epub 2012 Jun 1. PMID: 22670895.
- 17) Rabaud C, Rogeaux O, Launay O, Strady C, Mann C, Chassany O, Bouhassira D, Gaillat J. Early antiviral treatment fails to completely prevent herpes-related pain. *Med Mal Infect.* 2013 Dec;43(11-12):461-6. doi: 10.1016/j.medmal.2013.07.012. Epub 2013 Nov 18. PMID: 24262914.
- 18) 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 Nov;178 Suppl 1:S76-80. doi: 10.1086/514260. PMID: 9852980.
- 19) Rasi A, Heshmatzade Behzadi A, Rabet M, Hassanloo J, Honarbakhsh Y, Dehghan N, Kamrava SK. The efficacy of time-based short-course acyclovir therapy in treatment of post-herpetic pain. *J Infect Dev Ctries.* 2010 Nov 24;4(11):754-60. doi: 10.3855/jidc.849. PMID: 21252455.
- 20) Wood MJ, Shukla S, Fiddian AP, Crooks RJ. Treatment of acute herpes zoster: effect of early (< 48 h) versus late (48-72 h) therapy with acyclovir and valaciclovir on prolonged pain. *J Infect Dis.* 1998 Nov;178 Suppl 1:S81-4. doi: 10.1086/514271. PMID: 9852981.
- 21) Wood MJ, Shukla S, Fiddian AP, Crooks RJ. Treatment of acute herpes zoster: effect of early (< 48 h) versus late (48-72 h) therapy with acyclovir and valaciclovir on prolonged pain. *J Infect Dis.* 1998 Nov;178 Suppl 1:S81-4. doi: 10.1086/514271. PMID: 9852981.
- 22) Higa K, Mori M, Hirata K, Hori K, Manabe H, Dan K. Severity of skin lesions of herpes zoster at the worst phase rather than age and involved region most influences the duration of acute herpetic pain. *Pain.* 1997 Feb;69(3):245-253. doi: 10.1016/S0304-3959(96)03229-0. PMID: 9085298.
- 23) Statens Serum Institut, Helvedesildvaccine (Shingrix): <https://www.ssi.dk/vaccinationer/vaccin-eleksikon/h/helvedesildvaccine-shingrix>

Bilag 1. Tabel til sammenligning af kvaliteten af inkluderede non-randomiserede studier.

#	Selektion	Komparabilitet	Outcome	NOS
#1	Multicenter Ingen kontrolgruppe. Inkluderet ved struktureret interview.	Ekskluderer patienter med renal dysfunktion. Klinisk repræsentativ kohorte uden øvrige betydende eksklusioner.	Klinisk vurdering ved debut og ved follow-up. Selvrapportering af smerter (VAS), ledsagesymptomer, udslættets udseende, medicin. Follow-up 6 måneder Ca. 50% af kohorten falder fra under follow-up perioden. Ingen forklaring på dette.	5
#3	Multicenter. Ingen kontrolgruppe. Inklusion ved struktureret interview.	Eksklusion af patienter < 50 år. Eksklusion af patienter, som ikke taler fransk eller ikke har telefonadgang.	Klinisk vurdering ved debut. Telefonisk interview ved follow-up. Follow-up (12 måneder). <20% frafald af kohorten under follow-up perioden, som skyldes manglende data.	7
#4	Multicenter. Ingen kontrolgruppe.	Klinisk repræsentativ kohorte uden betydende eksklusioner. Ingen justerede statistiske analyser.	Klinisk vurdering ved debut og ved follow-up. Selvrapportering af symptomer. Follow-up 6 måneder	4
#6	Monocenter. Inkluderet ved kontakt til ambulant dermatologisk funktion.	Repræsentativ for ptt >50 år med forbehold for forskelle i det franske sundhedsvæsen. Ekskluderet ved tidl. AT, allergi overfor AT eller lever- eller nyresygdom samt pt. med GI-absorptions-problemer.	Selvrapportering af symptomer samt klinisk vurdering i uge 1, 2, 4 og 12.	5

Bilag 2. Tabel til sammenligning af kvalitet af inkluderede randomiserede studier

#	Selektion	Outcome	Blænding
#2	<p>Multicenter. Randomiseret. Processen for allokering af patienter til grupperne er foretaget med "lukket kuvert".</p> <p>Studiepopulationen vurderes klinisk repræsentativ, dog frasorteret ptt. med for høj VAS score.</p>	<p>Primære og sekundære resultater er præ-specificerede og besvarede i studiet. Lav risiko for selektiv rapportering.</p> <p>Grupperne er af forskellig størrelse grundet et uspecificeret frafald af patienter.</p> <p>Klinisk vurdering ved diagnosetidspunkt. Selvrapportering af smerter og neurologiske ledsagesymptomer ved start og i follow-up perioden.</p> <p>Follow-up 2-3 uger.</p>	<p>Uvist om tilstrækkelig blænding af patienter samt personale.</p> <p>Uvist om resultat-data har været blændet. Ikke velbeskrevet i studiet.</p>
#5	<p>Multicenter. Randomiseret. Ingen beskrivelse af inklusions- eller eksklusionskriterier. Placebogruppe ikke beskrevet.</p>	<p>Metoden er beskrevet i anden artikel. Der ses forskel i grupperne ift. alder og smerteintensitet.</p> <p>Der justeres for alder, smerteintensitet, alvorlighed af udslæt samt hvor længe udslættet har været til stede.</p> <p>Follow-up 6 mdr.</p>	<p>Ikke beskrevet i studiet.</p>
#7	<p>Multicenter. Randomiseret. Artiklen tager udgangspunkt i 2 store databaser (1076 ptt) fra kontrollerede forsøg</p> <p>1. database består af 3 studier (aciclovir vs placebo) med inklusion af raske voksne (&gt;18 år) med HZ &lt;72 timer efter debut.</p> <p>2. database består af et multicenterstudie (valaciclovir vs aciclovir) med inklusion af raske &gt;50-årige med HZ, ikke beskrevet debut tidspunkt.</p> <p>Der er ikke vist demografiske data, men blot skrevet at der ikke er set store forskelle.</p>	<p>Primære outcome: Signifikant reduktion af PHN når man er behandlet med famciclovir ift. placebo.</p> <p>Der er justeret for alder, køn, smerteintensitet og tiden for prodromale symptomer.</p> <p>Follow-up 6 mdr.</p>	<p>Det er ikke beskrevet i studierne.</p>