

HERPESVIRUSI

Prof. dr. Mojca Matičič, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta, UL

Podiplomski tečaj PROTIMIKROBNEGA ZDRAVLJENJA
Maj 2024

Protivirusne učinkovine za sistemsko zdravljenje/preprečevanje v letu 2024

Proti:

herpesvirusom: **HSV-1, HSV-2, VZV, CMV**

virusoma influence A in B

HIV/aids (33)

virusu hepatitisa B (HBV)

virusu hepatitisa C (HCV)

virusu hepatitisa D (HDV)

respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV)

drugim virusom???: EBV, parvo B19,

enterovirusi, adenovirusi,

humani polioma virus BK, JC

HPV, HHV-6

SARS-Cov-2

virusu opičjih koz

Humani herpesvirusi (HHV)

- **HHV-1 (HSV-1)**
- **HHV-2 (HSV-2)**
- **HHV-3 (VZV)**
- **HHV-4 (EBV)**
- **HHV-5 (CMV)**
- **HHV-6**
- **HHV-7**
- **HHV-8**



Virusi družine herpes

Humani herpesvirusi (HHV)

HHV	Sero-prevalenca mladi/odrasli %	Klinični sindromi	Mesto perzistence	Način prenosa
HSV-1	50-80	Labialni herpes Herpetični keratitis Herpetični encefalitis	Senzorični nevroni (gangliji) - Pogosto trigemin.	Stik z izločki - Posebno slina
HSV-2	10 (25)	Genitalni herpes Neonatalni herpes Herpetični proktitis	Senzorični nevroni (gangliji) - Pogosto sakralni	Stik z izločki - Posebno spolni
VZV	95-100	Norice Pasovec (herpes zoster)	Senzorični nevroni (gangliji) - Pogosto spinalni	Aerogeno Stik s kožnimi lezijami Kapljično (norice)

Virusi družine herpes

Humani herpesvirusi (HHV)

HHV	Sero-prevalenca mladi/odrasli %	Klinični sindromi	Mesto perzistence	Način prenosa
CMV	50	Mononukleoza Dolgotrajno zvišana temperatura	Monociti Makrofagi	Stik s: slino, krvjo, spolnimi izločki, urinom Dojenje Tx organi

HSV-1, HSV-2

Virus herpesa simpleksa tips 1

Virus herpesa simpleksa tipa 2

HSV-1, HSV-2

Klinični sindrom	HSV-1	HSV-2
Gingivostomatitis	+++	-
Keratokonjunktivitis	+++	-
Retinitis	+	-
Ezofagitis	+++	+
Pnevmonitis	+++	+
Hepatitis	++	+
Herpes na koži	++	++
Genitalni herpes	+	+++
Meningitis	+	+++
Encefalitis, mielitis	+++	+
Eritema multiforme	++	+
Neonatalni herpes	+	++

+++ pogosto; ++ zmerno pogosto; + redko; - zelo redko

Okužba s HSV

Zapleti

V osrednjem živčevju:

- serozni meningitis
- meningoencefalitis
- transverzalni mielitis
- radikulopatija sakralnega avtonom. živčevja
- meningitis Mollaret

Na koži in sluznicah:

- multiformni eritem
- sy. Stevens-Johnson



HSV-1, HSV-2

Zdravljenje

Indikacije:

- **genitalni herpes:** primarna okužba
ponavljajoči se hujši zagoni
- **orofacialni herpes** ±
- **oftalmični herpes**
- **herpetični encefalitis**
- **neonatalni herpes**
- **mukokutani herpes imunsko oslabljenih oseb**
- **druge klinične slike:** herpetični ekcem, hepatitis,
proktitis, ezofagitis, pljučnica, sistemska
okužba

Vsi zdravniki

HSV-1, HSV-2

Zdravljenje

Indikacije:

- **genitalni herpes:** primarna okužba
ponavljajoči se hujši zagoni
- **orofacialni herpes** ±
- **oftalmični herpes**
- **herpetični encefalitis**
- **neonatalni herpes**
- **mukokutani herpes** imunsko oslabljenih oseb
- **druge klinične slike:** herpetični ekcem, hepatitis, proktitis, ezofagitis, pljučnica, sistemska okužba

*Zdravniki posameznih
specialnosti*

HSV-1, HSV-2

Proporočila za ZDRAVLJENJE

okužbe s HSV	encefalitis		aciclovir	intravensko	10-15 mg/kg x 3; 14-21 dni	
	sistemske okužbe pri imunsko oslabeledih		aciclovir	intravensko	10-15 mg/kg x 3; 14-21 dni	
	neonatalni herpes		aciclovir	intravensko	10-15 mg/kg x 3; 14-21 dni	
	genitalni herpes	primarni (zdravljenje)	aciclovir ali	intravensko	5 mg/kg x 3; 5-10 dni	
				oralno	200 mg x 5; 7-10 dni	
			valaciclovir ali famciklovir*	oralno	500 mg x 2; 7-10 dni	
				oralno	250 mg x 3; 7-10 dni	
		ponavljajoči se (zdravljenje)	aciclovir ali	oralno	200 mg x 5; 5 dni ali 800 mg x 2; 5 dni	
				valaciclovir ali famciklovir*	oralno	500 mg x 2; 3 dni
			famciklovir*	oralno	1000 mg x 2; 1 dan	
				ponavljajoči se (preprečevanje)	aciclovir ali	oralno
		valaciclovir ali famciklovir*	oralno			500-1000 mg x 1; več mesecev
		famciklovir*	oralno		125-250 mg x 2; več mesecev	
			kožno-sluznični herpes pri imunsko oslabeledih		zdravljenje	aciclovir ali
		oralno		500 mg x 5; 10 dni		
	valaciclovir ali famciklovir*	oralno		1000 mg x 3; 7 dni		
		oralno		500 mg x 2; 4 dni		
	preprečevanje	aciclovir ali		oralno	200 mg x 2; dolgotrajno	
				intravensko	5 mg/kg x 2; dolgotrajno	
		valaciclovir ali famciklovir*		oralno	1000 mg x 3; dolgotrajno	
				oralno	500 mg x 2; dolgotrajno	
		labialni herpes (ponavljajoči se)		penciklovir* ali valaciclovir ali famciklovir*	topično	1% krema: za 2 uri zjutraj; 4 dni
					oralno	2000 mg x 2; 1 dan
	oralno		500 mg x 3; 5 dni			
	herpetični keratitis		aciclovir ali valaciclovir	oralno	200 mg x 5; 7-10 dni	
				oralno	500 mg x 2; 10 dni	
			+			
aciclovir ali		topično	3% očno mazilo: 5x dnevno			
trifluridin* ali		topično	1 kapljica, 1% očne raztopine: vsaki dve uri čez dan			
vidarabin*		topično	3% očno mazilo: 5x dnevno			

HSV-1 in HSV-2

Kemoprofilaksa

Indikacije:

- **pri imunsko neoslabelih: Genitalni herpes**
ponavljajoči se zagoni bolezni (**≥ 6 zagonov/leto**)
- **pri imunsko oslabelih:**
ponavljajoči se zagoni bolezni
transplantacija
HIV/aids
hematološke bolezni

HSV-1, HSV-2

Odpornost proti acikloviru

Prevalenca:

- Imunsko zadostni bolniki : 0,3 % (ZDA) - 0,7 % (VB)
0,19 % (11 obsežnih študij)
- Pts s herpetičnim keratitisom : 6,4 %
- HIV/aids bolniki: 3,5-7 %
- Tx solidnih organov: 2,5-10%
- Alogena PKMC: 30%

“Reševalno zdravljenje” :

- Foscarnet
- Cidofovir (neustrezne študije)

VZV

Virus varičele zoster

VZV

Klinična sindroma:

- Norice



- Pasovec (herpes zoster)



VZV

Norice

Hujši zapleti:

- Odrasli (50x več kot otroci!)
 - Novorojenci
 - Imunsko oslabei
 - Nosečnice
 - Kronične pljučne bolezni
 - Kronične kožne bolezni
-
- Smrtnost: 30 / 100 000 obolelih
>50% pri osebah z ↓ imunostjo



Zdravljenje okužbe VZV pri odraslih

NORICE

Zdravila: aciklovir

valaciclovir (predzdravilo aciklovira)

famciclovir (predzdravilo penciklovira)

Klinični izplen:

- pomembno omilijo potek bolezni:
 - skrajšajo trajanje vročine
 - zmanjšamo splošne simptome in znake
 - hitrejše celjenje kožnih sprememb
- pri imunsko oslabljenih dokazano preprečijo razsoj bolezni na notranje organe

Uvedba: v prvih 72 urah!

Indikacije: VSI >18 let!!!

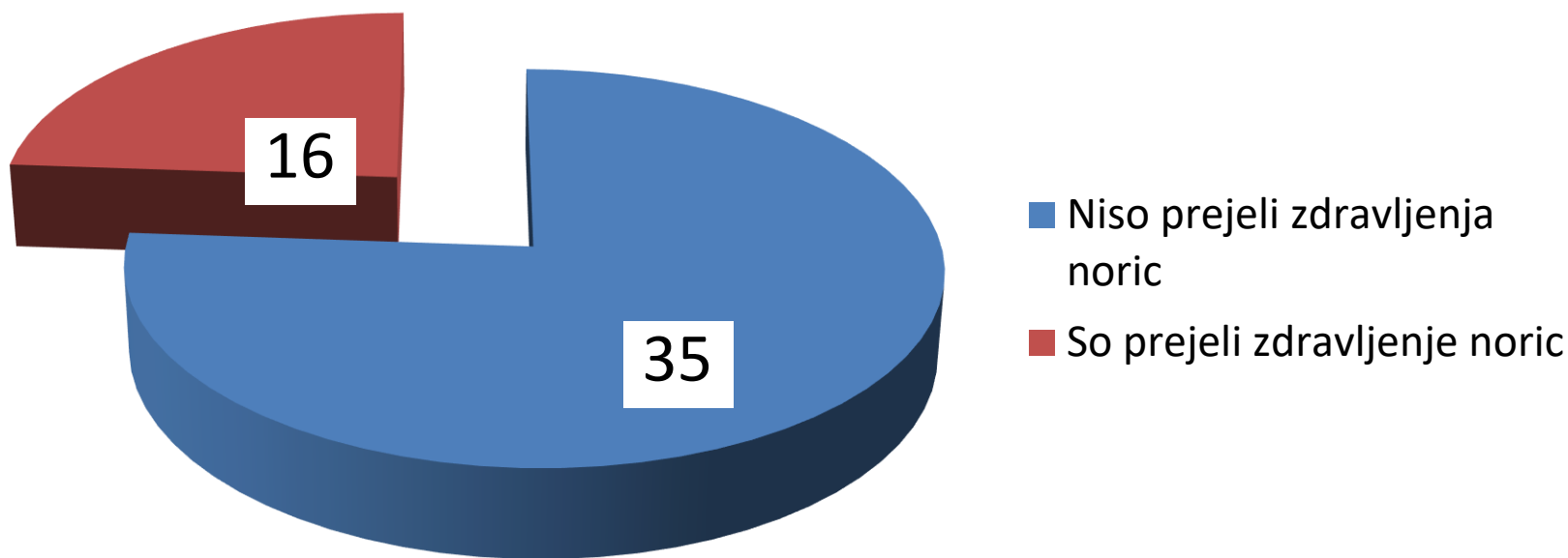
Norice - Indikacije in shema zdravljenja

Imunost	Bolniki		Zdravljenje	Način odmerjanja	Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
ohranjena	do 12let		simptomatsko	/	/	/
	12-18let	primarnistik	simptomatsko	/	/	/
		sekundarnistik	aciklovir	p.o.	5x800mg	5-7dni
	nad 10let		<u>valaciklovir</u> ali	p.o.	3x1000mg	5-7dni
			<u>famciklovir</u> ali	p.o.	3x500mg	5-7dni
			<u>aciklovir</u>	p.o.	5x800mg	5-7dni
	novorojenci		<u>aciklovir</u>	i.v.	10mg/kg/8ur	5-7dni
	nosečnice		aciklovir	p.o.	5x800mg	5-7dni
zapleti		aciklovir	i.v.	10mg/kg/8ur	10dni	
oslabljena	Blago do zmerno oslabljena: • S solidnimi tumorji, • Zdravljeni z glukokortikoidi, • Zdravljeni z majhnimi odmerki citostatikov		<u>valaciklovir</u> ali	p.o.	3x1000mg	vsaj 7dni
			<u>famciklovir</u> ali	p.o.	3x500mg	vsaj 7dni
			aciklovir	p.o.	5x800mg	vsaj 7dni
	Hudo oslabljena: • s HIV/aidsom, • Z rakom krvotvornih organov, • Zdravljeni velikimi odmerki citostatikov, • Prejemniki organov		aciklovir	i.v.	10mg/kg/8ur	/-10dni
	zapleti		aciklovir	i.v.	10mg/kg/8ur	
Protiv <u>acikloviru</u> odporni sevi virusa			toskarnet	i.v.	40-60mg/kg/8ur	≥14dni

ZDRAVLJENJE noric pri odraslih

Izkušnje KIBVS, 2016-2022

Uvedba zdravljenja ob postavitvi diagnoze "Norice"



Bolniki s prisotnim značilnim vezikularnim izpuščajem, N=51

Cepljenje otrok/odraslih proti **NORICAM**

Aktivna imunizacija:

- živo oslajljeno cepivo – sev Oka VZV
- razvito leta 1974
- otroci: masovno cepjenje v nekaterih državah (Program cepjenja otrok)
 - prepreči norice (v 98%)
 - zmanjša hospitalizacijo in umrljivost (za >90%)
 - prepreči izbruh pasovca (v 64%)
- odrasli: indikacije različne glede na posamezne nacionalne smernice

Pasivna imunizacija:

- specifični imunoglobulini proti VZV
 - za poekspozicijsko profilakso
 - znotraj 10 dni (prej 4 dni!) po izpostavitvi
 - indikacija: osebe s tveganjem za zaplete noric, ki se ne morejo aktivno cepiti

Leung J, Bialek SR, Marin M. Hum Vaccin Immunother 2015; 11:662–8.

Rafferty E, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2021; 40: 2363-70.

Gershon AA. J Infect 2017; 74: S27-33.

Pasovec

Zapleti

- zaradi razsoja virusa: razsuti pasovec
pnevmonitis, hepatitis
meningitis, meningoencefalitis, encefalitis
(1/3 ima v likvorju pleocitozo!)
- zapleti na koži: sekundarne bakterijske okužbe --- brazgotine
granulomatozni dermatitis
erythema multiforme (sindrom Stevens-Johnson)
- **postherpetična nevralgija (PHN)**
- zaradi posebne lokalizacije pasovca:
herpes zoster oticus (Sy. Ramsey-Hunt)
herpes zoster ophtalmicus
pasovec v anogenitalnem predelu (zapora seča)
- Zvečano **tveganje za CVI** (↑ ↑ 0-2tedna, ↑ 2-52 tednov po izbr.)

Klinična slika

Bolniki z oslABLJENO imunostjo:

- Diseminacija vezikul
- Daljša akutna faza
- Daljši čas zdravljenja



Pasovec

Protivirusno zdravljenje

Zdravila: aciklovir

valaciklovir (predzdravilo aciklovira)

famciklovir (predzdravilo penciklovira)

brivudin (se vključi v virusno DNK; KI pri ISZ!!!) – le v Evropi

Učinkovitost:

- skrajšamo trajanje izpuščaja, omilimo bolečino
- skrajšamo izločanje virusa
- preprečimo ali omilimo zaplete (postherpetična nevralgija!)

Zdravljenje začeti:

- **48-72 ur po** začetku prvih kožnih sprememb
- **>72 ur po** izbruhu izpuščaja pri: oftalmičnem HZ
imunsko oslabljenih
zelo hudi akutni bolečini

Zdravljenje NUJNO pri:

- **>50 let**
- oftalmični / otični HZ
- imunsko oslabljeni
- atopični ermatitis, ekcem

Pasovec - Indikacije in shema zdravljenja

Imunost	Bolniki		Zdravljenje	Način odmerjanja	Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
ohranjena	<50let	Odsotna/blaga bolečina	simptomatsko	/	/	/
		Zmerna/močna bolečina	<u>valaciklovir</u> ali	p.o.	3x1000mg	7dni
	<u>famciklovir</u> ali		p.o.	3x500mg	7dni	
	<u>brivudin</u> ali		p.o.	1x125mg	7dni	
	<u>aciklovir</u>		p.o.	5x800mg	7dni	
	>50let	<u>valaciklovir</u> ali	p.o.	3x1000mg	7dni	
		<u>famciklovir</u> ali	p.o.	3x500mg	7dni	
		<u>brivudin</u> ali	p.o.	1x125mm	7dni	
		<u>aciklovir</u>	p.o.	5x800mg	7dni	
	<u>Zoster ophtalmicus</u> ali <u>zoster oticus</u> (ne glede na starost)	<u>valaciklovir</u> ali	p.o.	3x1000mg	7dni	
<u>famciklovir</u> ali		p.o.	3x500mg	7dni		
<u>aciklovir</u>		p.o.	5x800mg	7dni		
oslabljena	Blago do zmerno oslabljena: • S solidnimi tumorji v remisiji, • Po imunosupresivnem zdravljenju		<u>aciklovir</u> ali	p.o.	5x800mg	7dni
			<u>valaciklovir</u> ali	p.o.	3x1000mg	7dni
			<u>famciklovir</u>	p.o.	3x500mg	7dni
	Močno oslabljena: • Z levkemijo / limfomom • Na imunosupresivnem zdravljenju • Prejemniki presadkov		<u>aciklovir</u>	i.v.	10mg/kg/ 8ur	7-10dni
	HIV/aids: • <u>Zoster enega dermatoma</u> (ne obraz)		<u>aciklovir</u> ali	p.o.	5x800mg	7-10dni
			<u>valaciklovir</u>	p.o.	3x1000mg	7-10dni
	• <u>Zoster z zapleti</u> (obrazni, več <u>dermatomov</u> , itd.)		<u>aciklovir</u>	i.v.	10mg/kg/8ur	10-14(21)dni
Razsejanabolezen ⁶			<u>aciklovir</u>	i.v.	10mg/kg/8ur	10-14(21)dni
Proti <u>acikloviru</u> odporni sevi virusa			<u>foskarnet</u>	i.v.	40-60mg/kg /8ur	≥14dni

Cepljenje odraslih proti PASOVCU

~~Živo oslabiljeno cepivo:~~

- od l. 2006
- temelji na cepivu proti noricam, le 14-krat potentnejše.
- KI: nosečnice
- hudo imunsko oslabiljene bolnike
- Prepreči PHN: v 50-60 % pri starih nad 60 let

Rekombinantno cepivo:

- V EU od l. 2017
- tudi za osebe z oslabiljeno imunostjo
- prepreči PHN: v 97 % pri starejših od 70 let
- učinkovitost vztrajnejša, upada počasneje

Indikacija: >50 let

Obvladovanje okužbe z VZV v Sloveniji

CEPLJENJE proti pasovcu

Izdaja cepiva proti pasovcu

**Cepivo proti
pasovcu z oslavljenimi virusi
Zostavax®**

**Rekombinantno
cepivo protipasovcu
Shingrix®**

Leto	Št.odmerkov
2016	6
2017	9
2018	22
2019	22
2020	12
2021	25
2022	15

**V Sloveniji
na voljo
še od
novembra
2023**

CMV

Virus citomegalije

CMV

Klinična slika primarne okužbe/reaktivacije pri odraslih

Table 1. Clinical presentations of adults with primary (first) or secondary (reactivation) CMV infection

Patient group	Symptoms	Clinical features
Healthy	Asymptomatic (70%)	• Fever • Mononucleosis syndrome indistinguishable from glandular fever • Rarely meningoencephalitis, hepatitis, pancreatitis
Immunosuppressed	Often symptomatic	Acute • Acute CMV syndrome with fever + malaise + myalgia + falling white cell count ± leukopaenia ± thrombocytopaenia • Acute chorioretinitis, encephalitis, hepatitis, myocarditis (rare), pancreatitis, pneumonitis Chronic • Chronic accelerated atherosclerosis (heart transplants), hepatitis (liver transplants), bronchiolitis obliterans (lung transplants), bacterial infection (esp. Staphylococcus and streptococcal), fungal infection (esp. aspergillosis) • Organ rejection • Graft versus host disease

CMV

Uporaba protivirusnih učinkovin

Protivirusne učinkovine za:

- **Zdravljenje:** klinično izražene bolezni
- **Pred-bolezensko (“pre-emptive”) zdravljenje:**
preprečitev klinično izražene bolezni pri povečanem pomnoževanju virusa
- **Profilaktično zdravljenje:**
preprečitev reaktivacije latentne okužbe

Indikacije za **ZDRAVLJENJE**

- **Retinitis:** značilne lezije
dokaz CMV DNK v očesni vodici/steklovini
- **Ezofagitis/kolitis:** endoskopsko vidne ulceracije in
značilen histo-pato izvid
dokaz CMV DNK
- **Encefalitis/poliradikulomielitis:** značilna klinična slika
dokaz CMV RNK v likvorju

CMV

Indikacije za **PREPREČEVANJE** okužbe ali bolezni:
prejemniki čvrstih organov

Presajen organ	CMV serostatus	Tveganje CMV bolezni	Priporočen pristop	Tarjanje kemoprofilakse
Vsi	D-/P-	majhno	klinično spremljanje, kemoprofilaksa drugih herpesvirusov	/
Ledvica	D+/P-	veliko	kemoprofilaksa ALI predbolezensko zdravljenje	6 mesecev
	P+	srednje	kemoprofilaksa ALI predbolezensko zdravljenje	3 mesece
Jetra	D+/P-	veliko	kemoprofilaksa ALI predbolezensko zdravljenje	3 - 6 mesecev
	P+	srednje	kemoprofilaksa ALI predbolezensko zdravljenje	3 mesece
Trebušna slinavka	D+/P-	veliko	kemoprofilaksa	3 - 6 mesecev
	P+	srednje	kemoprofilaksa ALI predbolezensko zdravljenje	3 mesece
Srce	D+/P-	veliko	kemoprofilaksa	3 - 6 mesecev
	P+	srednje	kemoprofilaksa ALI predbolezensko zdravljenje	3 mesece
Pljuča	D+/P-	veliko	kemoprofilaksa	6 - 12 mesecev
	P+	srednje	kemoprofilaksa	vsaj 6 mesecev
Tanko črevo	D+/P-	veliko	kemoprofilaksa +/- predbolezensko zdravljenje po končani profilaksi	vsaj 6 mesecev
	P+	veliko	kemoprofilaksa +/- predbolezensko zdravljenje po končani profilaksi	3 - 6 mesecev

CMV

DELOVANJE proti-virusnih učinkovin

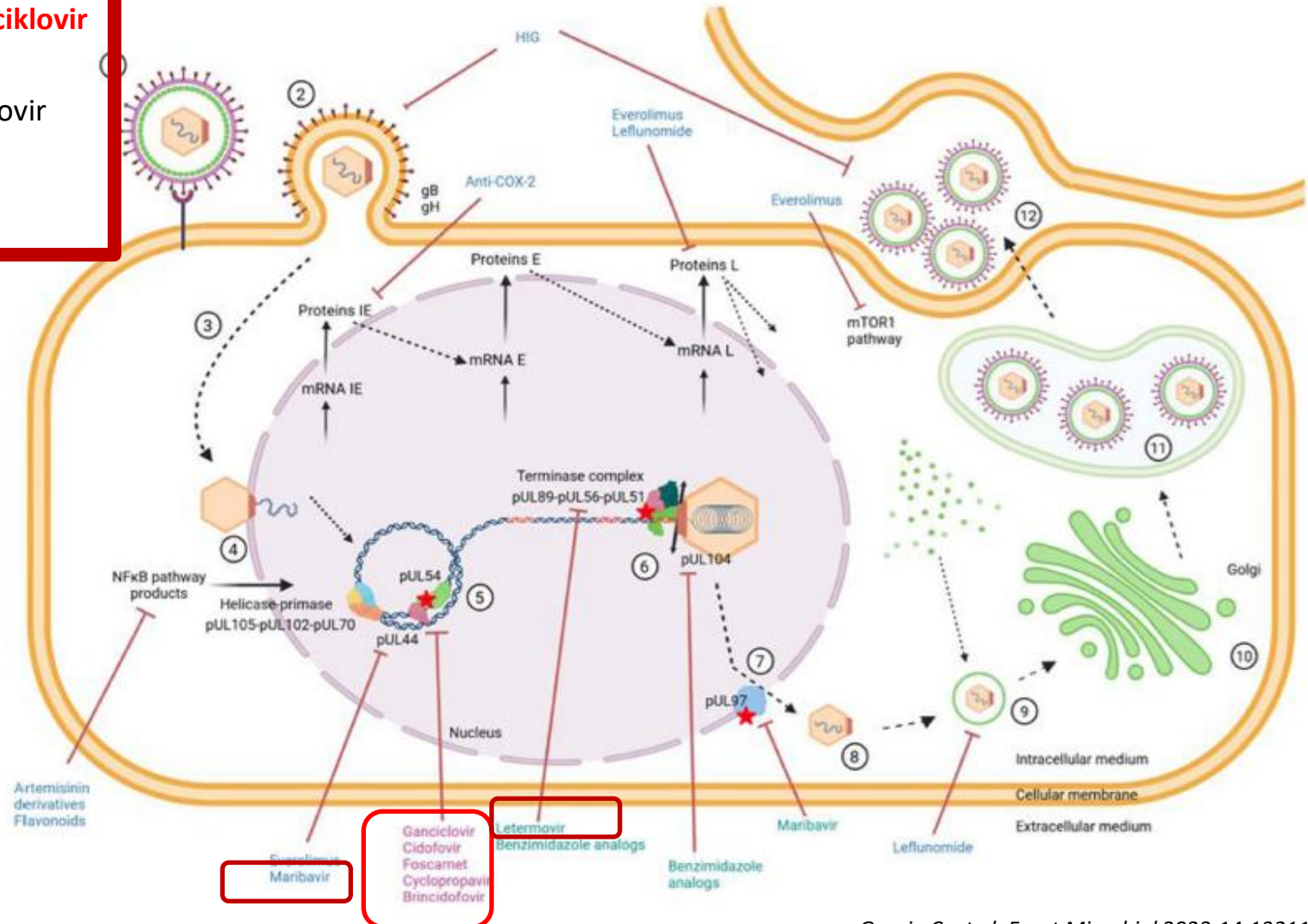
Ganciklovir/valganciklovir

Foskarnet

Cidofovir/brincidofovir

Letermovir

Maribavir



CMV

Zdravljenje

Disease	Drug	Dose	Comments
Retinitis, immediate sight-threatening lesions	ganciclovir	5 mg/kg bid iv	3 weeks, then secondary prophylaxis
	or foscarnet	90 mg/kg bid iv	Foscarnet used as alternative therapy if toxicity or resistance to ganciclovir . Most experts would add intravitreal injections of ganciclovir (2 mg) or foscarnet (2.4 mg) for 1-4 doses over 7-10 days in combination with systemic CMV treatment
Retinitis, small peripheral retinal lesions	valganciclovir	900 mg bid po (with food)	2-3 weeks, then secondary prophylaxis
	or ganciclovir	5 mg/kg bid iv	
	or foscarnet	90 mg/kg bid iv	If adverse reactions or ineligibility to ganciclovir/valganciclovir
Oesophagitis/Colitis	ganciclovir	5 mg/kg bid iv	3-6 weeks, until symptoms resolved, then secondary prophylaxis (switch to oral valganciclovir once tolerated)
	or foscarnet	90 mg/kg bid iv	
	or valganciclovir	900 mg bid po (with food)	In milder disease if oral treatment tolerated
Encephalitis/Myelitis	ganciclovir	5 mg/kg bid iv	Treat until symptoms resolved with clearance of CMV-DNA in CSF, then secondary prophylaxis
	foscarnet	90 mg/kg bid iv	Some experts recommend ganciclovir combined with foscarnet especially in progressive or relapsing cases
Secondary Prophylaxis / Maintenance therapy: Cytomegalovirus (CMV) Retinitis			
Stop: Inactive lesions treated for at least 3 months AND CD4 count > 100 cells/ μ L with HIV-VL undetectable over 3 months			
Regimens	valganciclovir (preferred regimen)	900 mg qd po (with food)	
	or ganciclovir	5 mg/kg qd iv (x 5 days/ week)	
	or foscarnet	90-120 mg/kg qd iv (x 5 days/ week)	
Cidofovir (+ probenecid) may be considered as a therapeutic option for patients unable to tolerate the other treatments listed			

Zdravljenje CMV bolezni

- **Ganciklovir:** 5 mg/kg/12 h, vsaj 14 dni, nato vzdrževalni odmerek 5 mg/kg /24h, vsaj 2-4 tedne
 - če CMV bolezen spremlja CMV viremija → določanje kvantit. CMV DNK v plazmi :
 - pri ↑ IM → zdravimo do odsotnosti CMV v krvi → 2 neg. izvida CMV DNK v razmiku 1 tedna
 - pri zmerni IM → zdravimo do konc. CMV DNK < 137 IU/mL
 - če CMV bolezen ne spremlja CMV viremija → zdravimo do izvenetja simp. & znakov
- **Valganciklovir:** 900 mg/12 ur (dolžina zdravljenja enako kot zgoraj)

Zdravljenje CMV retinitisa

- intraokularni implantat ganciklovira (Vitrasert®)

- počasno sproščanje učinkovine (6-8 mes)

- deluje le lokalno (bolje od ganciklovira i.v.)

- vedno skupaj s sistemskim zdravljenjem! (i.v. ganciklovir ali valganciklovir)

- fomivirsen (Vitravene®)

HVALA