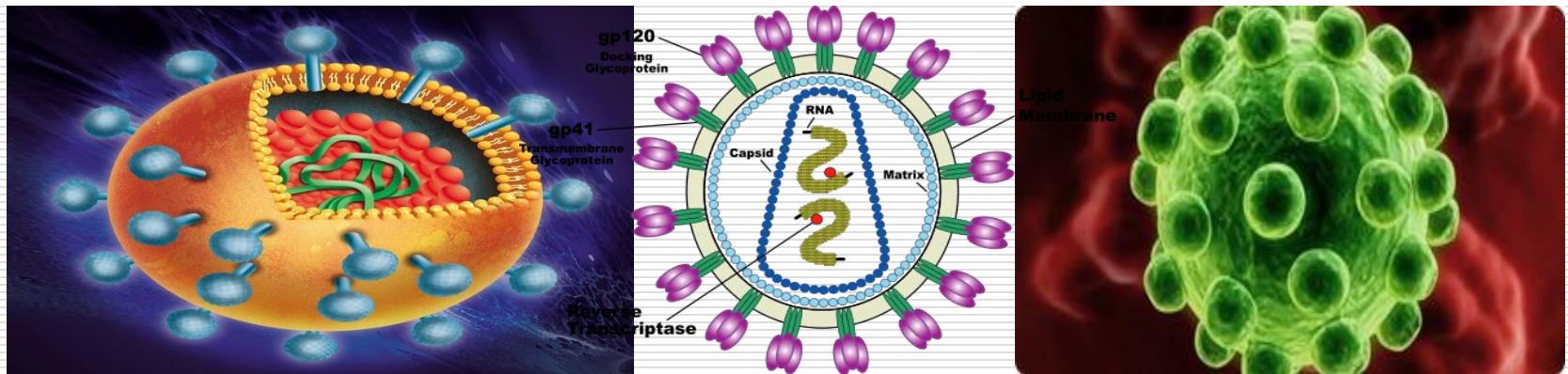


Virusne okužbe, ki jih na **primarni ravni** zdravimo/preprečujemo z virustatikami



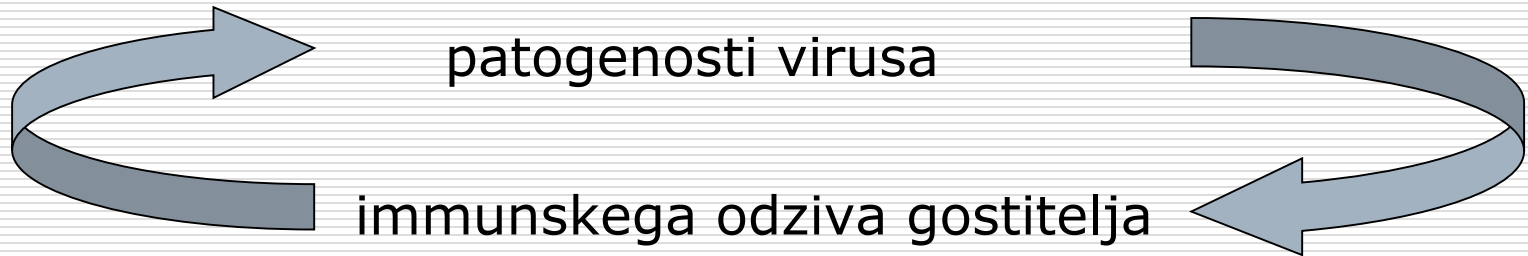
Prof. dr. Mojca Matičič, dr. med.

Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja
UKC Ljubljana

Maj 2016

Virusne okužbe

- Klinični potek odvisen od:



- Potek okužbe: akuten
kroničen
latentna okužba → reaktivacija
-

Zdravljenje virusnih okužb

- Večinoma **simptomatsko**

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
-

Protivirusne učinkovine

Antibiotiki



Virustatiki

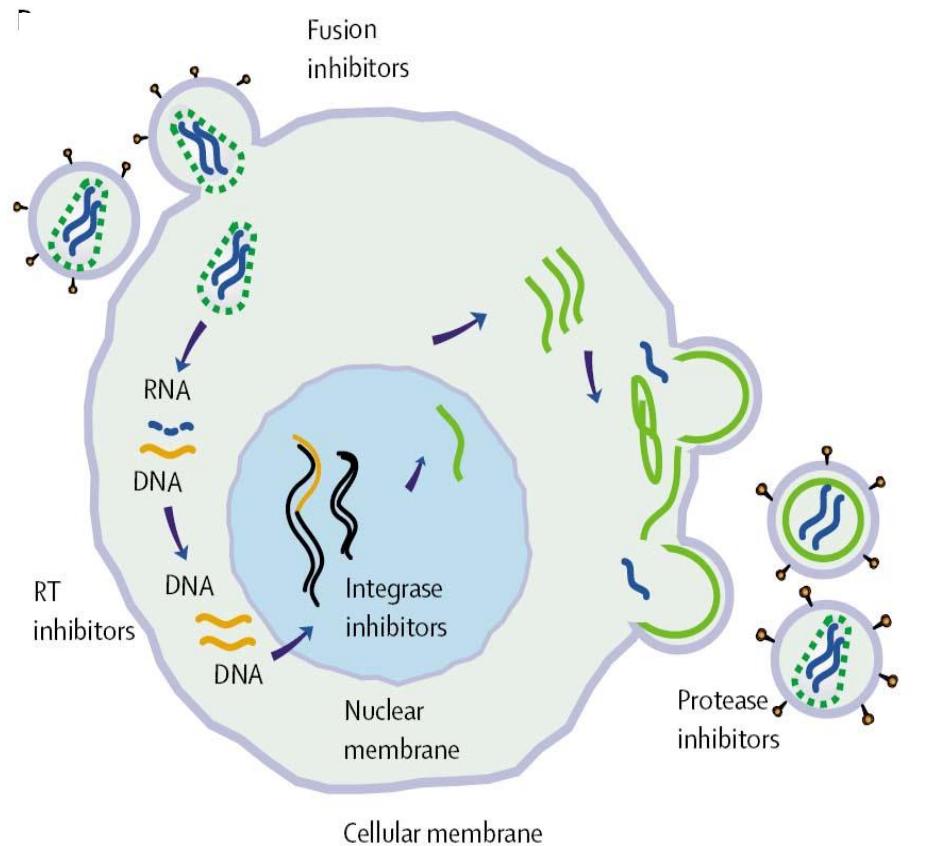
Protivirusne učinkovine

Virusi:

- ❑ Pomnožujejo se v telesnih celicah
- ❑ Za svoje pomnoževanje izkoriščajo gostiteljeve: celične encime, makromolekule, organele

Protivirusne učinkovine:

- ❑ razločevanje med: aktivnostjo virusa in aktivnostjo gostitelja

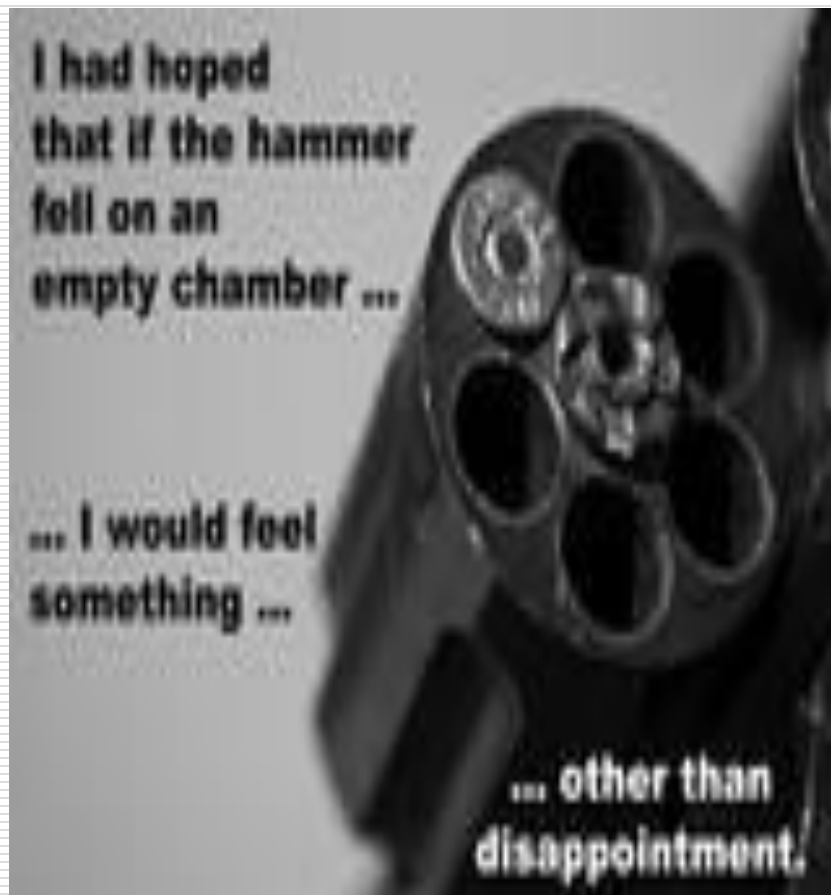


Protivirusne učinkovine

NO "MAGIC BULLET"

Glavni problemi :

- toksičnost
- učinkovitost
- odporni sevi



Protivirusne učinkovine

Mehanizem delovanja

□ **Protivirusna zdravila:**

zavirajo pomnoževanje virusa na nivoju celice
nucleoz(t)idni analogi, proteazni inhibitorji, integranski inhibitorji itd.

□ **Imunomodulatorji:**

ojačijo/spremenijo imunski odziv gostitelja na virusno okužbo
imunoglobulini, interferoni, biološka zdravila (anti TNF, anti-CD20, anti-CD52)

□ **Leto 2016:** nad 50 protivirusnih učinkovin nova/obnovljena navodila za njihovo uporabo

Protivirusne učinkovine za sistemsko zdravljenje/preprečevanje v letu 2016

Proti:

herpesvirusom: HSV-1, HSV-2, VZV, CMV
virusoma influenza A in B, H1N1

HIV/aids (33)

virusu hepatitisa B (HBV)

virusu hepatitisa C (HCV)

respiratornem sincicijskem virusu (RSV)

drugim virusom???: EBV, parvo B19,
enterovirusi, adenovirusi,
humani polioma virus BK, JC
HPV, HHV-6

Primarna raven zdravstva

Protivirusne učinkovine za sistemsko zdravljenje/preprečevanje v letu 2016

Proti:

herpesvirusom: HSV-1, HSV-2, VZV, CMV
virusoma influenza A in B, H1N1

HIV/aids (33)

virusu hepatitisa B (HBV)

virusu hepatitisa C (HCV)

respiratornem sincicijskem virusu (RSV)

drugim virusom???: EBV, parvo B19,
enterovirusi, adenovirusi,
humani polioma virus BK, JC
HPV, HHV-6

Sekundarna (terciarna) raven zdravstva

Protivirusne učinkovine za sistemsko zdravljenje/preprečevanje v letu 2016

Proti:

**herpesvirusom: HSV-1, HSV-2, VZV, CMV
virusoma influenza A in B, H1N1**

HIV/aids (33)

virusu hepatitisa B (HBV)

virusu hepatitisa C (HCV)

respiratornem sincicijskem virusu (RSV)

drugim virusom???: EBV, parvo B19,
enterovirusi, adenovirusi,
humani polioma virus BK, JC
HPV, HHV-6

Primarna raven zdravstva

Humani virusi skupine herpes

- **Značilnost:** doživljenjska okužba
prikritost
ponavljanje
onkogenost

- **Vrste (8):** **HSV-1, HSV-2, VZV**

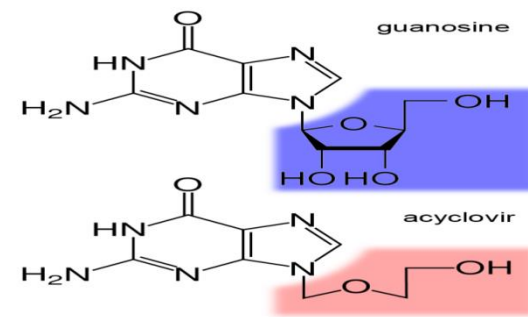
EBV, CMV

HHV-6, HHV-7, HHV-8

Zaviralci HSV-1, HSV-2 in VZV

- ❑ **Aciklovir:** derivat gvanina (Virolex[®]) – tbl, i.v. razt., krema
- ❑ **Valaciklovir:** L-valinski ester aciklovira (Valtrex[®]) – tbl
- ❑ **Famciklovir:** derivat gvanina (Famvir[®]) – tbl
- ❑ **Brivudin:** bromovinildeoksiuridin (Premovir[®]) – tbl, krema, kaplj.
- ❑ **Foscarnet:** trinatrijev fosfonoformat (Foscavir[®]) – i.v. razt.
- ❑ **Cidofovir:** derivat citozina (Vistide[®]) – i.v. razt., gel, krema
- ❑ **Penciklovir:** derivat gvanina (Denavir[®], Vectavir[®]) – krema
- ❑ **Idoksuridin** (Herpis[®], Stoxil[®], Idoxene[®], Virudox[®]) – krema, kaplj.
- ❑ **Trifluridin:** trifluorotimidin (Viroptic[®]) – krema, kaplj.

Aciklovir



- Derivat gvanina:
po znotrajcelični fosforilaciji deluje na virusno DNA polimerazo kot "zaključevalec verige". Prvo fosforilacijo katalizira v virusu kodiran encim timidin kinaza, ki ga imajo le HSV-1, HSV-2 in VZV.
- *In vitro*: najučinkovitejši proti HSV-1
pol toliko učinkovit proti HSV-2
10x manj učinkovit proti VZV
- Najpogosteje uporabljan **proti HSV**
- Bolniki ga **dobro prenašajo**
- Ugoden glede stranskih učinkov
AE: okvara delovanja ledvic redko
- **Nosečnost**: v visokih odmerkih povzroča kromosomske motnje
NI dokazov o vplivu na plod

Aciklovir v nosečnosti

□ **NI** kontroliranih študij

□ **Nacionalna opazovalna raziskava:**

Danska: 1996-2008

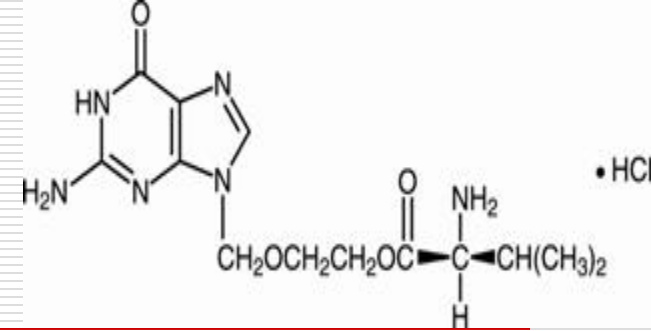
1. tromesečje nosečnosti: N=1804

protivirusne učinkovine: aciklovir/valaciclovir/famciclovir

NI ZVEČANE prizadetosti novorojencev v primerjavi s splošno populacijo

□ Nosečnice zdravimo, če potencialna korist zdravljenja matere presega potencialno tveganje za novorojenca

Valaciklovir



- ❑ L-valinski ester aciklovira:
“predzdravilo” aciklovira, nato deluje kot aciklovir.
- ❑ Zvečana absorbcija po zaužitju
- ❑ Biološka razpoložljivost: **3-5x** ↑ kot aciklovir
- ❑ Koncentracija:
1g tid PO valcyclovir = 5 mg/kg tid IV aciklovir
- ❑ Bolniki **zelo dobro prenašajo**



STE OŽIGOSANI?



Genitalni herpes

Virusa herpesa simpleksa tipa 1 in tipa 2 (HSV-1, HSV-2)



Primarna raven zdravstva

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

HSV-1, HSV-2

- ❑ **NE MOREMO pozdraviti!**
- ❑ **Zdravljenje:** skrajša trajanje bolezni
omili potek bolezni
zmanjša izločanje virusa
- ❑ **Kemoprofilaksa:** prepreči nove zagone
skrajša in omili zagone

zmanjša tveganje za prenos HSV

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

HSV-1 in HSV-2

Kemoprofilaksa

Indikacije:

- **pri imunsko neoslabelih:**
ponavljajoči se zagoni bolezni (**≥6 zagonov/leto**)

- **pri imunsko oslabelih:**
ponavljajoči se zagoni bolezni
transplantacija
HIV/aids
hematološke bolezni

HSV-1, HSV-2

Indikacije za zdravljenje in shema zdravljenja

OBLIKA BOLEZNI	ACIKLOVIR	VALCIKLOVIR
PRIMARNI GENITALNI HERPES	5 x 200 mg p.o. 10-14 dni	2 x 500 mg p.o. 10 dni
PONAVLJAJOČI SE GENITALNI HERPES	5 x 200 mg p.o. 5 dni ali 2 x 800 mg p.o. 5 dni	2 x 500 mg p.o. 5 dni
TRAJNA KEMOPROFILAKSA > 6 zagonov letno	2-5 x 200 mg p.o. ali 2 x 400 mg p.o.	500 mg p.o.
HERPETIČNI KERATITIS	5 x 200 mg p.o. 7-10 dni + mazilo aciklovir lokalno	2 x 500 mg p.o. 10 dni + mazilo aciklovir lokalno
IMUNSKO OSLABLJENI Z NAPREDOVALO HERPETIČNO OKUŽBO	5 mg/kg/ 8 ur i.v. 14-21 dni	
ZAPLETI NA ČŽS, NEONATALNI HEPRES	10-15 mg/kg/ 8 ur 14-21 dni	
HUDA OBLIKA OKUŽBE Z ODPORNIMI SEVI	Foskarnet 3 x 40 mg/ kg i.v. 10-24 dni	Foskarnet 3 x 40 mg/kg i.v. 10-24 dni

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” :

- ❑ Foskarnet IV
- ❑ Cidofovir IV (neustrezne študije)