

HERPESVIRUSI

Prof. dr. Mojca Matičič, dr. med.

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

Podiplomski tečaj PROTIMIKROBNEGA ZDRAVLJENJA
Oktober 2021

Protivirusne učinkovine

ANTI-
BIOTIKI



Protiglivna
zdravila

Virustatiki

Protivirusne učinkovine za sistemsko zdravljenje/preprečevanje v letu 2021

Proti:

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

virusoma **influenza A in B**

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

SARS-Cov-2

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
EBV	75	Mononukleoza Dolgotrajno zvišana temperatura Večorganska prizadetost	Limfociti B	Stik s: slino, krvjo, (spolnimi izločki?) Tx organi
CMV	50	Mononukleoza Dolgotrajno zvišana temperatura	Monociti Makrofagi	Stik s: slino, krvjo, spolnimi izločki, urinom Dojenje Tx organi

Virusi družine herpes

Humani herpesvirusi (HHV)

HHV	Sero-prevalenca mladi/odrasli %	Klinični sindromi	Mesto perzistence	Način prenosa
HHV-6	100	Vročinska bolezen <i>Exanthema subitum</i>	Limfociti T	Stik s slino
HHV-7	100	Vročinska bolezen <i>Exanthema subitum</i>	Limfociti T	Stik s slino Dojenje
HHV-8	<10	Kaposijev sarkom Castelmanova bolezen	Limfociti T	Stik s telesnimi izločki

Zdravljenje okužb s herpesvirusi

- Večinoma **simptomatsko**
- **Protivirusne učinkovine predpisujemo za: HSV-1, HSV-2, VZV, CMV**

Protivirusne učinkovine uporabljamo za:

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

Zaviralci HSV-1, HSV-2 in VZV

VIRUS	Protivirusna učinkovina
Zaviralci HSV in VZV	aciklovir
	valakiclovir
	penciklovir*
	famciklovir
	brivudin
	idoksuridin*
	trifluridin*
	vidarabin*
	foskarnet

*topično

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

Gingivostomatitis



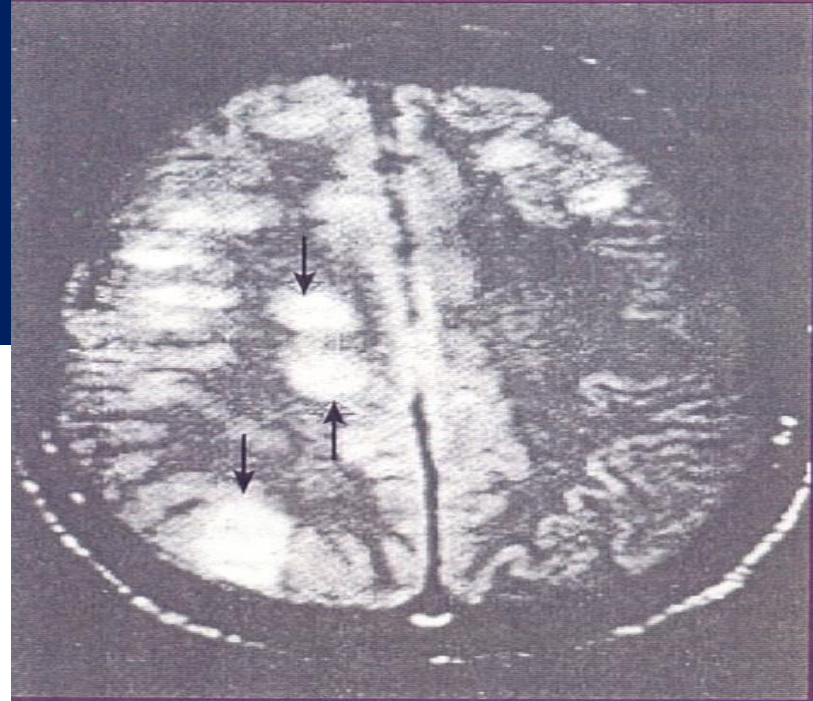
Genitalni herpes in posledice



Herpes simpleks encefalitis

Klinična slika:

- Prodromi: 30%
- Zvišana telesna temperatura: 90%
- Motnje zavesti: 95%
- **Žariščne okvare osrednjega živčevja: 85%**
- Psihične motnje: 70%



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

- **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

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

Specialisti

HSV-1, HSV-2

Proporočila za ZDRAVLJENJE

okužbe s HSV	encefalitis	aciklovir	intravensko	10-15 mg/kg x 3; 14-21 dni	
	sistemske okužbe pri imunsko oslabeledih	aciklovir	intravensko	10-15 mg/kg x 3; 14-21 dni	
	neonatalni herpes	aciklovir	intravensko	10-15 mg/kg x 3; 14-21 dni	
	genitalni herpes	primarni (zdravljenje)	aciklovir ali	intravensko	5 mg/kg x 3; 5-10 dni
				oralno	200 mg x 5; 7-10 dni
			valaciklovir ali famciklovir*	oralno	500 mg x 2; 7-10 dni
		ponavljajoči se (zdravljenje)	aciklovir ali	oralno	200 mg x 5; 5 dni ali 800 mg x 2; 5 dni
				valaciklovir ali famciklovir*	oralno
			aciklovir ali	oralno	1000 mg x 2; 1 dan
		ponavljajoči se (preprečevanje)	aciklovir ali	oralno	200 mg x 1-5 ali 400 mg x 2; več mesecev
				valaciklovir ali famciklovir*	oralno
			aciklovir ali	oralno	125-250 mg x 2; več mesecev
	kožno-sluznični herpes pri imunsko oslabeledih	zdravljenje	aciklovir ali	intravensko	5 mg/kg x 3; 7 dni
				oralno	500 mg x 5; 10 dni
			valaciklovir ali famciklovir*	oralno	1000 mg x 3; 7 dni
		preprečevanje	aciklovir ali	oralno	500 mg x 2; 4 dni
				intravensko	200 mg x 2; dolgotrajno
			valaciklovir ali famciklovir*	oralno	5 mg/kg x 2; dolgotrajno
	labialni herpes (ponavljajoči se)	penciklovir* ali valaciklovir 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	aciklovir ali valaciklovir	oralno	200 mg x 3; 7-10 dni		
		oralno	500 mg x 2; 10 dni		
	+				
	aciklovir ali trifluridin* ali vidarabin*	topično	3% očesno mazilo: 5x dnevno		
	trifluridin* ali vidarabin*	topično	1 kapljica, 1% očesne raztopine: vsaki dve uri čez dan		
vidarabin*	topično	3% očesno mazilo: 5x dnevno			

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)

Virus varicella-zoster

Klinični sindromi:

- 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



NORICE

Protivirusno zdravljenje

- Zdravljenje začeti **v 48 urah po izbruhu** kožnih sprememb (razen za imunsko oslabele bolnike)
- **Nosečnice** opozoriti na Kategorijo 3 glede priporočil za zdravljenje
- Aciklovir **i.v.** pri bolnikih z **močno oslabelim** imunskim odzivom: HIV/aids, hematološka maligna obolenja, visoki odmerki citostatikov, TX
- Aciklovir **p.o.** ali valacyclovir p.o. pri bolnikih z **zmerno oslabelim** imunskim odzivom: solidni tumorji, kortikosteroidi, nizki odmerki citostatikov

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		valaciclovir ali	p.o.	3x1000mg	5-7dni
			famciclovir ali	p.o.	3x500mg	5-7dni
			aciklovir	p.o.	5x800mg	5-7dni
novorojenci		aciklovir	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: <ul style="list-style-type: none"> S solidnimi tumorji, Zdravljeni z glukokortikoidi, Zdravljeni z majhnimi odmerki citostatikov 	valaciclovir ali	p.o.	3x1000mg	vsaj 7dni	
		famciclovir ali	p.o.	3x500mg	vsaj 7dni	
		aciklovir	p.o.	5x800mg	vsaj 7dni	
	Hudo oslabljena: <ul style="list-style-type: none"> 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		
Proti acikloviru odporni sevi virusa		foskarnet	i.v.	40-60mg/kg/8ur	≥14dni	

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.)

Pasovec

Bolniki z oslABLJENO imunostjo:

- Diseminacija vezikul
- Daljša akutna faza
- Daljši čas zdravljenja



Pasovec

Protivirusno zdravljenje

Učinkovitost:

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

Zdravljenje začetni:

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

Zdravljenje zelo priporočljivo pri:

- **>50 let**
- oftalmični / otični HZ
- imunsko oslabiljeni
- atopični dermatitis
- 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	
	oslabljena	Zoster ophtalmicus ali zoster oticus (ne glede na starost)		<u>valaciklovir</u> ali	p.o.	3x1000mg
		<u>famciklovir</u> ali	p.o.	3x500mg	7dni	
		<u>aciklovir</u>	p.o.	5x800mg	7dni	
Blago do zmerno oslabljena: S solidnimi tumorji v <u>remisiji</u> , 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		<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	

Virus citomegalije (CMV)

Pristop k preprečevanju okužbe ali bolezni pri prejemnikih 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

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®)

ZAKLJUČKI

- Protivirusne učinkovine proti herpesvirusom uporabljamo za zdravljenje bolezni, predbolezensko zdravljenje in kemoprofilakso
- Na voljo so protivirusne učinkovine proti HSV-1, HSV-2, VZV in CMV
- Zdravimo glede na priporočene smernice
- Potrebujemo še učinkovitejša in manj toksična protivirusna zdravila
- Razvoj novih protivirusnih cepiv!