



Systemisk antiviral behandling ved herpes genitalis

Genital herpes simplex-virusinfeksjon er hyppig, men under halvparten av de infiserte har subjektive symptomer. Diagnosen kan noen ganger være vanskelig å stille. Optimalt brukt antiviral behandling har utmerket symptomatisk effekt og gir sjelden bivirkninger.

Alle vira tilhørende herpesvirusgruppen etablerer en latent fase etter primærinfeksjonen og kan senere reaktiveres og gi nye symptomer. Herpes genitalis forårsakes av herpes simplex-virus type 1 eller type 2 (HSV-1, HSV-2) (1). HSV-2 overføres praktisk talt utelukkende seksuelt, HSV-1 overføres seksuelt eller ikke-seksuelt.

Prevalensen av herpes genitalis i Norge er stort sett ukjent. Vi har funnet en HSV-2-seroprevalens på 17% hos pasienter ved poliklinikk for seksuelt overførbare sykdommer i Bergen, lavere hos blodgivere og gravide kvinner, mens Anne Eskild og medarbeidere fant at 27% av gravide kvinner i Norge har antistoffer mot HSV-2 (2).

Kun ca. 20% av HSV-2-seropositive vet at de har hatt herpes genitalis, ytterligere ca. 20% har hatt genitale symptomer, men ikke fått noen spesifikk diagnose, mens 60% ikke kan rapportere noen subjektive symptomer på tidligere herpes genitalis (3).

De kliniske manifestasjoner av herpes genitalis varierer fra alvorlige til nesten ikke merkbare. Ved primærinfeksjon, dvs. genital herpes simplex-virusinfeksjon hos individ uten antistoffer mot viruset, er pasientene gjerne medtatte og febrile og har tallrike smertefulle sår genitalt, med en spontan tilhelingstid på opptil 3–4 uker. Individuer med antistoffer mot HSV-1 som smittes genitalt med HSV-2 (ikke-primær førstegangsinfeksjon) har et noe mildere sykdomsforløp, mens residivutbrudd medfører lite smerter og kortere varighet av færre sår. I tillegg forekommer virusutskilling i genitalslimhinne med atypiske eller helt fraværende subjektive symptomer.

Diagnostikk

Diagnosen er enkel i typiske kliniske tilfeller, men kan være vanskelig ved atypiske tilfeller.

Prøve til laboriemessig bekreftelse av den kliniske diagnose tas fra lesjon. Noen laboratorier benytter dyrking på cellekultur,

Arvid Nilsen
arvid.nilsen@haukeland.no
 Hudavdelingen
 Universitetet i Bergen
 5021 Bergen

Hovedbudskap

- Herpes genitalis er en hyppig forekommende infeksjon. Under halvparten av de smittede individer har subjektive symptomer eller kliniske funn.
- Systemisk behandling med aciklovir eller valaciklovir ved utbrudd har rask og god symptomatisk effekt, men har ingen innvirkning på residivfrekvens.
- Aciklovir og valaciklovir ved herpes genitalis gir sjelden bivirkninger, og resistensutvikling har praktisk talt ikke vært iaktatt hos ellers friske individer.

andre benytter immunologiske metoder (antigen detection tests). PCR-metodikk er mest sensitiv og har også høy spesifisitet, men brukes i praksis lite på genitalprøver. Ved optimal prøvetaking oppnås positiv dyr-

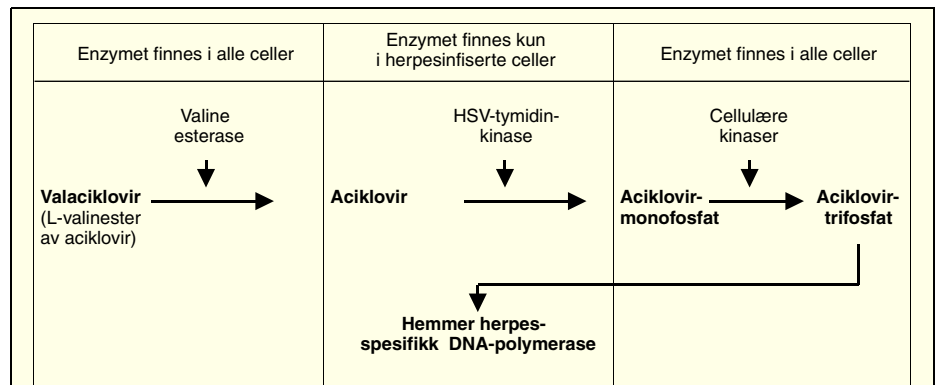
king i ca. 85% av tilfellene. Ved førstegangsutbrudd bør prøven tas innen dag 5–6, ved residivutbrudd innen dag 2–3.

Påvisning av ikke-typespesifikke antistoffer mot herpes simplex-virus har liten eller ingen diagnostisk verdi. Nyere metoder til påvisning av HSV-2-spesifikke antistoffer finnes. Metodene har en rekke begrensninger, men kan være verdifulle i utvalgte tilfeller (førstegangsutbrudd under graviditet, skille mellom primærinfeksjon og ikke-primær førstegangsinfeksjon, avgjøre om asymptomatisk partner er smittet m.m.) og da også ha behandlingsmessige konsekvenser.

Antivirale midler

Oppdagelsen av nukleosidanalogen aciklovir for 25 år siden var en milepæl i behandlingen av herpes simplex-virusinfeksjoner. I motsetning til tidligere benyttede midler var aciklovir nærmest uten bivirkninger, samtidig som den antivirale effekt ved herpesinfeksjoner var uovertruffen (4–6). Den høye selektivitet og antivirale effekt er basert på at aciklovir må trifosforyleres for å ha biologisk effekt, og at det første fosforyleringstrinn induseres av viral tymidinkinase (fig 1). Biotilgjengeligheten ved peroral medikasjon var imidlertid lav (< 20%) (7) og halveringstiden også lav (0,7–2 t). Dose- ring fem ganger daglig var derfor nødvendig.

Valaciklovir (L-valinester av aciklovir) ble introdusert i midten av 1990-årene. Val-



Figur 1 Virkningsmekanisme for omdanning av valaciklovir til aciklovirtrifosfat, som forhindrer viral DNA-syntese ved å fungere som substrat for og hemmer av herpespesifikk DNA-polymerase

aciclovir absorberes langt bedre enn aciklovir etter peroralt inntak (biotilgjengelighet ca. 50%), hydrolyseres raskt til aciklovir og har lengre halveringstid (8). Valaciclovir, dosert to ganger daglig, har derfor samme høye selektivitet og samme antivirale og kliniske effekt som aciklovir (9, 10).

Flere års kontinuerlig bruk av aciklovir og valaciclovir har ikke medført nevneverdige bivirkninger eller resistensutvikling. Resistente stammer har imidlertid vært et problem hos immunkompromitterte pasienter. Penciclovir (som gis intravenøst) og den perorale varianten famciclovir (11) (ikke registrert til systemisk bruk i Norge) har omtrent samme kliniske effekt, selektivitet og sikkerhetsprofil (11) som aciklovir og valaciclovir (12, 13). Immunmodulerende stoffer, som imiquimod (gitt lokalt eller subkutant) og resiquimod (gitt lokalt), har gitt redusert residivhyppighet i dyreforsøk, men foreløpig mangler god dokumentasjon på klinisk effekt (14).

Indikasjon og dosering

God, veloverveid og korrekt informasjon er av stor betydning for en pasient som «må leve med viruset», og kan muligens også redusere residivhyppigheten.

Systemisk antiviral behandling har betydelig bedre effekt enn lokalbehandling. Behandlingen må startes tidligst mulig i forløpet av symptomatisk infeksjon for å ha god klinisk effekt. Ingen midler har vist effekt på herpes simplex-virus i latent fase, noe som sannsynligvis forklarer at residivfrekvensen ikke kan påvirkes av antiviral behandling.

Det synes rimelig å tilby alle pasienter med førstegangsutbrudd av herpes genitalis antiviral behandling med valaciclovir, 500 mg to ganger daglig i fem dager, såfremt behandlingen kan påbegynnes innen f.eks. 4–7 dager etter symptomdebut. Enkelte anbefaler ti dagers behandling. Subjektiv bedring kan forventes fra behandlingsdag tre.

Ved residivutbrudd av herpes genitalis er de subjektive symptomer mindre fremtredende og effekten av episodisk antiviral behandling følgelig mindre. Derfor vil nok de færreste pasienter med residiv bli gitt antiviral behandling. For å få klinisk signifikant effekt ved residivutbrudd må man også starte behandlingen tidligere, helst innen 48 timer etter symptomdebut. Kostnad-nytte-aspekter bør diskuteres med pasienten før behandling eventuelt gis. Doseringen er som ved førstegangsutbrudd. Spruance og medarbeidere (9) har i en placebokontrollert behandlingsstudie dokumentert reduksjon av tilhelingsstid (5,9–4,0 dager), tid for virusutskilling (4,0–2,0 dager) og av subjektive symptomer.

Noen få pasienter med herpes genitalis har meget hyppige residiver, flere enn ti per år. For disse pasienter er infeksjonen en betydelig negativ faktor når det gjelder opprettholdelse av et normalt seksualliv. Noen pasienter vil også temporært befinne seg i en

situasjon hvor residivutbrudd ville være spesielt uheldig/uønsket. Slike tilfeller kan behandles profylaktisk i kortere eller lengre tid. Den mest vanlige dosering er da valaciclovir 500 mg én gang daglig. På denne dosen vil minst 80% holde seg symptomfrie, og de resterende 20% kan forvente kun få og/eller abortive utbrudd. Ved utilstrekkelig effekt av endosebehandling kan valaciclovir 250 mg to ganger daglig forsøkes. Erfaringsmessig smitter ikke pasienter som står på profylaktisk behandling sin seksualpartner, selv om noen individer kortvarig utskiller lave mengder herpes simplex-virus i genitalslimhinnen under profylaktisk behandling (15).

Forfatteren besvarer spørsmål fra publikum på Internett-siden til GlaxoWellcome og mottar honorar fra firmaet for dette.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved St. Olavs Hospital og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge.



Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Nilsen A, Myrmet H. Changing trends in genital herpes simplex virus infection in Bergen, Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 693–6.
2. Eskild A, Jeansson S, Jennum PA. Herpes simplex-virus type 2-antistoffer hos gravide i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 2323–6.
3. Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, Leong WP, Straus SE. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1432–8.
4. Nilsen A, Aasen T, Halsos AM, Kinge BR, Tjøtta EAL, Wikstrøm K et al. Efficacy of oral acyclovir in treatment of initial and recurrent genital herpes. *Lancet* 1982; 2: 571–3.
5. Mindel A, Adler MW, Sutherland S, Fiddian AP. Intravenous acyclovir treatment for primary genital herpes. *Lancet* 1982; 1: 697–700.
6. Bryson Y, Dillon M, Lovett M, Acuna G, Taylor S, Cherry JD et al. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir. A randomized double-blind controlled trial in normal subjects. *N Engl J Med* 1983; 308: 916–21.
7. De Miranda P, Blum MR. Pharmacokinetics of acyclovir after intravenous and oral administration. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12 (suppl B): 29–37.
8. Weller S, Blum MR, Doucette M, Burnette T, Cederberg DM, Miranda P et al. Pharmacokinetics of the acyclovir prodrug valaciclovir after escalating single- and multiple-dose administration to normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 595–605.
9. Spruance SL, Tyring SK, DiGregorio B, Miller C, Beutner K and the Valaciclovir Study Group. A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1729–35.
10. Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P, Peters B, Vejlsgaard G, Saari S et al and the International Valaciclovir HSV Study Group. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebocontrolled study of once-daily therapy. *Genotourin Med* 1997; 73: 105–9.
11. Whitley RJ. Penciclovir/famciclovir: parent and child in the treatment of herpes virus infections. *Exp Opin Invest Drugs* 1994; 3: 759–61.
12. Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma F, Sellors J, Shafran SD. Patient-initiated, twice daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. A randomized, double-blind multicenter trial. *JAMA* 1996; 276: 44–9.
13. Mertz GJ, Loveless MO, Levin MJ, Kraus SJ, Fowler SD, Goade D et al. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1997; 157: 343–9.
14. Bernstein DI. Potential for immunotherapy in the treatment of herpesvirus infections. *Herpes* 2001; 8: 8–11.
15. Wald A, Zeh J, Barnum G, Davis LG, Corey L. Suppression of subclinical shedding of herpes simplex virus type 2 with acyclovir. *Ann Intern Med* 1996; 124: 8–15.