

ANTIVIRALE MIDDELEN BIJ HERPES SIMPLEX VIRUS-INFECTIES

In dit artikel wordt aandacht besteed aan de evidentie van doeltreffendheid van de antivirale middelen aciclovir¹, ganciclovir², penciclovir³ en valaciclovir⁴, toegediend per os of lokaal, bij volgende Herpes simplex-virusinfecties: labiale herpes, genitale herpes en oculaire herpes. De behandeling van vaak ernstig verlopende Herpes simplex-virusinfecties bij immuungedepimeerde patiënten (bv. patiënten met AIDS of onder antitumorale chemotherapie) valt buiten het kader van dit artikel. Enkele conclusies.

- Een behandeling op het ogenblik van een opstoot van labiale herpes of genitale herpes, zelfs wanneer gestart in een vroeg stadium, heeft slechts een beperkt voordeel, en beïnvloedt de incidentie van latere recidieven niet. Bij labiale herpes is de doeltreffendheid van een lokale behandeling nog beperkter dan die van een orale behandeling. Bij genitale herpes wordt lokale behandeling niet aanbevolen. Bij ernstige, recidiverende genitale herpes kan worden geopteerd voor een chronische, preventieve behandeling per os.
- Bij bepaalde vormen van oculaire herpes kan een lokale antivirale behandeling nuttig zijn; uitzonderlijk wordt een preventieve orale behandeling gegeven.
- De doses die worden voorgesteld, lopen, afhankelijk van de geconsulteerde bronnen, uiteen.

Labiale herpes en oculaire herpes worden meestal veroorzaakt door Herpes simplex-virus type I (HSV-1), genitale herpes door Herpes simplex-virus type II (HSV-2) maar meer en meer ook door HSV-1. Dragerschap is zeer frequent. Eens besmetting is opgetreden, blijft het virus levenslang aanwezig in het lichaam, en er bestaat momenteel geen behandeling die leidt tot de klaring van het virus uit het lichaam.

Een primo-infectie (d.w.z. een infectie bij een patiënt die tevoren niet was blootge-

steld aan HSV-1 of HSV-2) verloopt bijna steeds subklinisch of asymptomatisch. Een eerste klinische episode (bij primo-infectie of na een voorafgaande asymptomatisch verlopende primo-infectie) verloopt bij genitale herpes vaak ernstiger dan latere recidieven. Het verloop na een eerste klinische episode is moeilijk te voorspellen. Sommige patiënten hebben nooit een tweede episode; anderen hebben, al dan niet frequent, recidiverende episodes met als mogelijke uitlokkende factoren: stress, vermoeidheid,

1 Oraal gebruik: Aciclovir EG®, Aciclovir Kela®, Aciclovir Mayne®, Aciclovir Sandoz®, Docaciclo®, Viratop®, Zovirax®; dermatologisch gebruik: Acicloderm®, Aciclovir EG®, Aciclovir-Ratiopharm®, Aciclovir Teva, Viratop®, Zovirax®; oftalmologisch gebruik: Zovirax®

2 Oftalmologisch gebruik: Virgan®

3 Dermatologisch gebruik: Vectavir®

4 Oraal gebruik: Zelitrex®

(Situatie op 01/07/08)

maandstonden of, voor labiale en oculaire herpes, blootstelling aan UV-licht. Het aantal episoden lijkt af te nemen met de jaren. Voor genitale herpes zijn recidieven duidelijk frequenter in geval van infectie door HSV-2 dan door HSV-1.

De hieronder vermelde doses zijn deze die gebruikt werden in de studies of die te vinden zijn in de referenties; ook de doses zoals aanbevolen in de Belgische bijsluiters worden vermeld.

1. LABIALE HERPES

Intra-orale letsels (gingivostomatitis) met mogelijk faryngitis en andere symptomen zoals koorts en adenopathie, wijzen op een primo-infectie; spontaan herstel treedt meestal op na 10 tot 14 dagen. Letsels ter hoogte van de lippen (de typische koortsblaasjes) wijzen op een recidief; spontaan herstel treedt meestal op binnen de 6 à 8 dagen.

Primo-infectie

Primo-infecties worden in de regel niet behandeld, tenzij bij zeer ernstige symptomen, bij immuunsuppressie of bij tekenen van herpetische encefalitis [n.v.d.r.: de behandeling gebeurt in gespecialiseerd milieu]. Een behandeling met antivirale middelen vermindert de incidentie van latere recidieven niet.

Recidieven

Enkel bij ernstige recidieven wordt antivirale behandeling overwogen. Daarbij kan gekozen worden voor een behandeling op het ogenblik van de acute opstoot of, in geval van frequente recidieven (bv. 6 of meer per jaar) die psychologisch belastend zijn, voor een preventieve behandeling. Dit

laatste wordt in de praktijk echter zelden toegepast o.a. wegens de hoge kostprijs en de relatief geringe winst.

Behandeling op het ogenblik van de acute opstoot

- *Orale behandeling.* Er is evidentie dat aciclovir en valaciclovir de duur van de symptomen en van de pijn verminderen, maar het voordeel blijft beperkt. De duur van de symptomen en het effect van de behandeling op de symptomen varieerden in de studies (antivirale behandeling versus placebo): 8 dagen versus 12 dagen, 4 dagen versus 5 dagen, 5 dagen versus 5,5 dagen. De incidentie van latere recidieven wordt niet beïnvloed.

Volgende doses worden voorgesteld.

- Aciclovir per os: 400 mg 5 x p.d. gedurende 5 dagen. In de Belgische bijsluiters worden lagere doses, met name 200 mg 5 x p.d. gedurende 5 dagen vermeld.
- Valaciclovir per os: 2 x 2 g gedurende 1 dag (in de studies werd geen verschil in doeltreffendheid gezien tussen 1 dag of 2 dagen behandeling). In de Belgische bijsluiters wordt een dosis van 500 mg 2 x p.d. gedurende 5 dagen vermeld.

De behandeling moet in ieder geval zo vroeg mogelijk worden gestart, d.w.z. van bij het prodromale stadium (pijn, tintelend en branderig gevoel en/of jeuk) of in ieder geval binnen de 24 à 48 uur na het optreden van de letsels.

- *Lokale behandeling.* Voor lokaal toegepaste antivirale middelen (aciclovir, penciclovir) zijn de gegevens over doeltreffendheid tegenstrijdig; volgens sommige studies wordt de duur van de pijn en de letsels

met 1 dag verkort, andere studies toonden geen statistisch significant verschil. Men is het er over eens dat de doeltreffendheid nog beperkter is dan voor orale behandeling.

Preventieve behandeling

Een preventieve behandeling wordt bij labiale herpes slechts zeer zelden toegepast. Bij patiënten bij wie uitlokkende factoren bekend zijn, bv. blootstelling aan sterk UV-licht (bv. bij skiën), een tandheelkundige ingreep of een ingreep ter hoogte van het gezicht, zou een kortdurende, preventieve behandeling de frequentie van de aanvallen verminderen en de duur ervan verkorten, maar de gegevens zijn niet eenduidig.

2. GENITALE HERPES

[zie ook Folia juni 2001]

Genitale herpes, een van de meest frequentie seksueel-overdraagbare infecties, wordt gekenmerkt door pijnlijke anogenitale vesikels, erosies of ulcera. Bij een primo-infectie treden soms andere symptomen op zoals griepig syndroom, paresthesiën ter hoogte van de benen of het perineum, gelokaliseerde inguinale lymfadenopathie, en, vooral bij vrouwen, aseptische meningitis, dysurie en urineretentie. Wanneer een primo-infectie niet behandeld wordt, treedt herstel op na 2 tot 4 weken; bij de recidieven treedt herstel sneller op, na 1 tot 2 weken. Er treedt ook bij subklinische of asymptomatische episodes virusafscheiding op, met kans op transmissie naar niet-geïnfecteerde personen.

Primo-infectie

Orale behandeling. Een behandeling met aciclovir of valaciclovir vermindert de ernst

en de duur van de symptomen, de duur van de pijn (4 à 5 dagen onder antivirale behandeling versus 7 à 8 dagen onder placebo), de duur van virusafscheiding (1 tot 5 dagen onder antivirale behandeling versus 9 tot 17 dagen onder placebo) en het optreden van nieuwe letsels; de incidentie van latere episodes wordt door behandeling van de primo-infectie niet beïnvloed. Volgende doses worden voorgesteld.

- Aciclovir per os: 200 mg 5 x p.d. gedurende 5 à 10 dagen (dit is ook de dosis die in de Belgische bijsluiters wordt aanbevolen), of 400 mg 3 x p.d. gedurende 5 à 10 dagen.
- Valaciclovir per os: 500 mg tot 1 g 2 x p.d. gedurende 5 à 10 dagen. In de Belgische bijsluiters wordt een dosis van 500 mg 2 x p.d. gedurende 10 dagen voorgesteld.

De patiënt dient na een 5-tal dagen te worden geëvalueerd: enkel wanneer nieuwe letsels blijven verschijnen, complicaties optreden of systemische symptomen blijven bestaan, moet de behandeling worden voortgezet.

Lokale behandeling. Lokaal toegepaste antivirale behandeling is bij primo-infectie veel minder doeltreffend dan de orale behandeling, en wordt niet aanbevolen.

Recidieven

Bij ernstige recidiverende herpes genitalis kan geopteerd worden voor behandeling op het ogenblik van de opstoot of voor preventieve behandeling. [N.v.d.r.: voor bepaalde specialiteiten op basis van aciclovir per os is hierbij terugbetaling door het RIZIV voorzien in categorie b, na akkoord van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling.]

Behandeling op het ogenblik van de acute opstoot

- *Orale behandeling.* Behandeling met aciclovir of valaciclovir verkort de duur van de symptomen en de letsels met ongeveer 1 dag (6 dagen onder antivirale behandeling versus 7 dagen onder placebo), en de periode van virusafscheiding met ongeveer 2 dagen; de incidentie van latere episodes wordt niet beïnvloed. Volgende doses worden aanbevolen.

- Aciclovir per os: 200 mg 5 x p.d. gedurende 5 dagen (dit is ook de dosis die in de Belgische bijsluiter wordt aanbevolen), of 400 mg 3 x p.d. gedurende 5 dagen, of 800 mg 2 x p.d. gedurende 5 dagen, of 800 mg 3 x p.d. gedurende 2 dagen.
- Valaciclovir per os: 500 mg 2 x p.d. gedurende 3 tot 5 dagen (in de Belgische bijsluiter wordt deze dosis gedurende 10 dagen aanbevolen), of 1 g 1 x p.d. gedurende 5 dagen.

De winst is het grootst wanneer de behandeling wordt gestart van bij het prodromale stadium (tintelingen, pijscheuten ter hoogte van de billen, de benen of de heupen) of bij de eerste letsels. De behandeling dient in ieder geval gestart te worden binnen de 24 uur na het optreden van het recidief (in het ideale geval binnen de 6 uur).

- *Lokale behandeling* wordt niet aanbevolen.

Preventieve behandeling

- *Orale behandeling.* Een chronische, preventieve behandeling met aciclovir of valaciclovir vermindert de frequentie van recidieven (in een studie over een periode van één jaar werd een recidieffrequentie

gevonden van 2% onder aciclovir versus 13% onder placebo), alsook het aantal dagen van virusafscheiding (vermindering met 80 tot 90%). Op die manier vermindert (doch verdwijnt niet volledig) het risico van transmissie naar niet-geïnfecteerde seksuele partners. Volgende doses worden voorgesteld.

- Aciclovir per os: 400 mg 2 x p.d. In de Belgische bijsluiter worden, naast deze dosis, ook volgende doses voorgesteld: 200 mg 4 x p.d., of 200 mg 3 x p.d. of 200 mg 2 x p.d.
- Valaciclovir per os: 250 mg 2 x p.d., of 500 mg 1 x p.d., of 1 g 1 x p.d. (deze laatste dosis bij patiënten met 10 of meer recidieven per jaar). In de Belgische bijsluiter worden als doses 500 mg 1 x p.d. of 250 mg 2 x p.d. voorgesteld.

Na 12 maanden dient de behandeling te worden onderbroken om de incidentie van recidieven te evalueren, en na te gaan of verdere preventieve behandeling nog aangewezen is. Het is vaak noodzakelijk om deze preventieve behandeling jarenlang voort te zetten; er zijn geen aanwijzingen van toxische effecten op lange termijn.

- *Lokale antivirale behandeling* wordt niet aanbevolen.

Genitale herpes tijdens de zwangerschap

Aciclovir en valaciclovir kunnen worden toegepast voor de behandeling van genitale herpes bij een zwangere vrouw. Er is geen evidentie van teratogeniteit of foetale toxiciteit.

Wanneer genitale herpes optreedt bij een zwangere vrouw tijdens de periode rond

de bevalling, zeker wanneer het gaat om een primo-infectie, bestaat er een belangrijke kans dat de infectie tijdens de bevalling wordt overgedragen op het kind, met mogelijk ernstige gevolgen (neonatale herpes). Bij een vrouw met genitale letsels of prodromale tekenen rond de bevalling, wordt dan ook keizersnede aanbevolen, maar het risico van neonatale herpes verdwijnt ook hierdoor niet helemaal. [N.v.d.r.: bij moeder en kind wordt een antivirale behandeling gestart.]

Bij vrouwen met antecedenten van herpes genitalis, vermindert toediening per os van aciclovir of valaciclovir gedurende de laatste 4 weken van de zwangerschap, het risico van recidieven rond de bevalling en daardoor ook de nood voor keizersnede; de virusafscheiding wordt echter niet volledig tegengehouden waardoor neonatale infectie nog steeds mogelijk is. De gegevens over het nut van routinematige preventieve antivirale behandeling rond de bevalling bij vrouwen met antecedenten van genitale herpes zijn beperkt en niet eenduidig.

3. OCULAIRE HERPES

Een infectie ter hoogte van het oog met het Herpes simplex-virus kan leiden tot ontsteking van de oogleden, de conjunctivae, de cornea, de iris en de retina. Het meest frequent zijn de complicaties ter hoogte van de cornea (keratitis). Terwijl bij epitheliale keratitis herstel meestal optreedt binnen de 1 à 2 weken, is bij stromale keratitis het risico van blijvende letsels groter, met o.a. risico van gezichtsverlies (met zelfs mogelijk blindheid). Voor oculaire Herpes simplex maakt men in onze informatie-

bronnen geen onderscheid tussen primo-infectie en recidieven.

Behandeling op het ogenblik van de acute opstoot. Lokale toediening in het oog van aciclovir of ganciclovir wordt aanbevolen bij epitheliale keratitis (oogzalf of -gel 5 x p.d. gedurende 7 à 14 dagen) en bij bepaalde vormen van stromale keratitis [n.v.d.r.: terugbetaling is hierbij voorzien door het RIZIV in categorie b, na akkoord van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling]. Corticosteroïden zijn bij epitheliale keratitis strikt gecontra-indiceerd, maar kunnen bij bepaalde vormen van stromale keratitis wel aangewezen zijn. Toevoegen van een kortdurende orale antivirale behandeling aan de lokale behandeling lijkt geen bijkomend voordeel te bieden. De antivirale behandeling heeft geen invloed op de incidentie van latere episodes.

Preventieve behandeling. Bij patiënten met stromale keratitis, vooral bij frequente recidieven, kan een preventieve behandeling met aciclovir per os zinvol zijn. Bij patiënten die ten gevolge van een herpeskeratitis een hoornvliestransplantatie hebben ondergaan, wordt profylactisch aciclovir toegediend [n.v.d.r.: bv. 400 mg 2 x p.d. Hierbij is terugbetaling van aciclovir voorzien gedurende 6 maanden (categorie b, na akkoord van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling), periode kan verlengd worden].

Nota

De referenties worden vermeld bij het artikel op onze website.