

Nota 84

La prescrizione a carico del SSN in soggetti immunocompetenti è limitata alle seguenti condizioni:

Virus Herpes simplex

- trattamento delle infezioni genitali acute
 - aciclovir, famciclovir, valaciclovir
- profilassi e trattamento delle recidive a localizzazione genitale
 - aciclovir, famciclovir, valaciclovir
- cheratite erpetica
 - aciclovir
- trattamento della stomatite in età pediatrica
 - aciclovir

Virus varicella-zoster (VZV)

- trattamento della varicella
 - aciclovir
- trattamento delle infezioni cutanee da VZV
 - aciclovir, famciclovir, valaciclovir, brivudin.

La prescrizione dei farmaci attivi sui virus erpetici è rimborsata dal SSN anche per le altre indicazioni autorizzate nei pazienti immunocompromessi.

Background

La terapia dell'*Herpes simplex* a localizzazione genitale persegue essenzialmente quattro scopi:

- ridurre la durata delle lesioni mucocutanee;
- ridurre il dolore associato alle lesioni;
- prevenire le complicanze (encefalite, radicolite);
- ridurre lo *shedding* virale riducendo così la trasmissione.

Evidenze disponibili

Herpes genitale

L'aciclovir è il farmaco di riferimento per la terapia dell'*Herpes simplex* a localizzazione genitale, il primo ad essere introdotto negli anni '80, con dimostrata superiorità sul placebo.

Valaciclovir e famciclovir sono farmaci più recenti, per i quali è dimostrata una efficacia pari all'aciclovir in studi controllati comparativi con l'aciclovir stesso (mentre non esistono trial comparativi tra i due).

Gli schemi raccomandati di terapia sono:

- prima infezione:
 - aciclovir 400 mg x 3 / die per 7-10 gg;

- valaciclovir 500 mg x 2 / die per 7-10 gg;
- famciclovir 250 mg x 3 / die per 7-10 gg;
- recidive:
 - aciclovir 400 mg x 3 / die per 5 gg;
 - valaciclovir 500 mg x 2 / die per 3 gg;
 - famciclovir 250 mg x 2 / die per 5 gg.

In modo analogo, esistono trial che dimostrano l'efficacia di aciclovir vs placebo per la profilassi delle recidive dell'Herpes genitale, così come l'equivalenza di valaciclovir e famciclovir con l'aciclovir. Gli scopi della profilassi dell'herpes genitale sono:

- ridurre il numero delle recidive;
- ridurre la severità delle recidive;
- migliorare la salute psico-sociale del soggetto affetto;
- ridurre lo shedding virale asintomatico riducendo così la trasmissione (fino all'80% delle nuove infezioni erpetiche sono acquisite da fonte asintomatica).

Gli schemi raccomandati di profilassi sono (in genere per 9 mesi, ripetibile):

- aciclovir 400 mg x 2 / die;
- valaciclovir 500-1000 mg / die;
- famciclovir 250 mg x 2 / die.

Il vantaggio di famciclovir e valaciclovir rispetto ad aciclovir è nella **posologia**, con un minor numero di assunzioni giornaliere e/o giorni di trattamento.

Varicella

Per quanto concerne la terapia della varicella, l'aciclovir è il farmaco di riferimento, il primo ad essere introdotto negli anni '80. Non vi sono studi clinici controllati di confronto di valaciclovir e famciclovir con aciclovir. Valaciclovir e famciclovir non sono autorizzati per il trattamento della varicella.

Herpes zoster

Per la terapia dell'herpes zoster, invece, l'aciclovir non è più generalmente considerato il farmaco di riferimento, sebbene l'efficacia rispetto al placebo rimanga confermata. Valaciclovir risulta infatti più efficace di aciclovir nell'accorciamento della durata del dolore associato alle lesioni cutanee e nella riduzione della neurite post-erpetica.

Famciclovir è equivalente ad aciclovir in termini di risoluzione delle lesioni cutanee e del dolore associato.

Valaciclovir e famciclovir sono stati giudicati equivalenti per quanto riguarda tempo di risoluzione del dolore e nella prevenzione della neuropatia posterpetica.

Brivudin è un analogo nucleosidico pirimidinico (a differenza di aciclovir che è un analogo nucleosidico purinico) registrato per la sola indicazione dell'infezione da VZV.

Gli studi registrativi di brivudin dimostrano una riduzione statisticamente significativa (da 17 a 13 ore rispetto all'aciclovir) del tempo di eruzione di nuove lesioni vescicolose da VZV. Il tempo di crostizzazione delle lesioni e di scomparsa del dolore associato alla fase acuta sono simili per brivudin e aciclovir. È, inoltre, suggerita la possibile riduzione dell'incidenza (ma non della durata)

delle lesioni vescicolose. Uno studio ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa della neurite post-erpetica (PHN) in soggetti trattati con brivudin vs aciclovir.

Gli schemi raccomandati di terapia sono:

- aciclovir 800 mg x 5 / die;
- valaciclovir 1000 mg x 3 / die;
- famciclovir 250 - 500 mg x 3 / die;
- brivudin 125 mg x 1 / die.

Gengivostomatite erpetica

La gengivostomatite erpetica è la più comune manifestazione clinica dell'infezione primaria da HSV-1 in età pediatrica. Sebbene si tratti di una malattia autolimitante, essa ha un decorso di 10-14 giorni e determina difficoltà all'alimentazione e alla reidratazione che spesso conducono all'ospedalizzazione. In uno studio controllato in bambini di età compresa fra 1 e 6 anni il trattamento con aciclovir ha dimostrato più precoce scomparsa delle lesioni e dei sintomi, riduzione del tempo di viral shedding, basso tasso di ricorrenze, assenza di eventi avversi rispetto al placebo.

Bibliografia

1. Amir J, et al. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. *BMJ* 1997; 314: 1800-3.
2. Beutner KR, et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1546- 53.
3. Cohen JI, et al. Recent advances in varicella zoster virus infection. *Ann Intern Med* 1999; 130: 922-32.
4. Degreef H. Famciclovir, a new oral anti-herpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its **efficacy** and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4: 241-6.
5. Leone PA, et al. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis* 2002; 3: 958-62.
6. Mertz GJ, et al. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. A multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Arch Intern Med* 1997; 157: 343-9.
7. Tyring SK, et al. Antiviral therapy for herpes zoster: randomised, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med* 2000; 9: 863-9.
8. Wald A. New therapies and prevention strategies for genital herpes. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (Suppl1): S4-S13.
9. Wassilew SW, et al.; Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study. *Antiviral Res* 2003; 59: 49-56.

10. Wassilew SW, et al.; Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. Antiviral Res 2003; 59: 57-60.
11. Withley RJ, et al. Acyclovir: a decade later. N Engl J Med 1992; 327: 782-9.
12. 2007 National Guideline for the management of genital herpes. Clinical *effectiveness* group (British association for sexual health and HIV). London, 2007.
13. Centers for Diseases Control and Prevention. STD treatment guidelines, 2006. MMWR, August 4, 2006. Volume 55/n. RR11.