

## Nota 84

<p>Farmaci attivi sui virus erpetici:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- aciclovir</li><li>- brivudin</li><li>- famciclovir</li><li>- valaciclovir</li></ul>	<p>La prescrizione a carico del SSN in soggetti immunocompetenti è limitata alle seguenti condizioni:</p> <p>Virus Herpes Simplex:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- trattamento delle infezioni genitali acute: <i>aciclovir, famciclovir, valaciclovir</i></li><li>- profilassi e trattamento delle recidive a localizzazione genitale: <i>aciclovir, famciclovir, valaciclovir</i></li><li>- cheratite erpetica: <i>aciclovir</i></li><li>- trattamento della stomatite in età pediatrica: <i>aciclovir</i></li></ul> <p>Virus Varicella-Zoster:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- trattamento della varicella: <i>aciclovir</i></li><li>- trattamento delle infezioni da H. Zoster cutaneo: <i>aciclovir, famciclovir, valaciclovir, brivudin</i></li></ul> <p>La prescrizione dei farmaci attivi sui virus erpetici è rimborsata dal SSN anche per le altre indicazioni autorizzate nei pazienti immunocompromessi.</p>
---	--

### 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

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.

(\*) Un recente studio ha dimostrato l'equivalenza dei trattamenti per 3 vs 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.

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.

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 *Herpes Zoster*.

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.

## Particolari avvertenze

La gengivostomatite erpetica è la più comune manifestazione clinica dell'infezione primaria da HSV-1 in età pediatrica. Sebbene si tratti di una malattia autolimitantesi, essa ha un decorso di 10-14 giorni e determina difficoltà alla 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 HSV gingivostomatitis with acyclovir in children: a randomised double *trial* 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, Trottier S, Miller JM. 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 Tying SK, et al. Randomised, controlled clinical *trial* on valaciclovir 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, Wutzler P; 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, Wutzler P; 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.