

## VIRUS *HERPES SIMPLEX* TIP 2 U OSOBA ZARAŽENIH HIV-om

Oktavija Đaković Rode  
Klinika za infektivne bolesti  
«Dr. Fran Mihaljević», Zagreb

## HERPESVIRUSI

- Među najvećim humanim virusima
- Herpesvirusne infekcije poznate iz drevnih vremena stare Grčke
- “*herpein*” = “puzati” (Hipokrat)

2

## W. Shakespeare “Romeo i Julija”

“O'er ladies' lips, who straight on kisses dream,--  
Which oft the angry Mab with blisters plagues”...  
(Act I, scene 4)



3

## HERPESVIRUSI

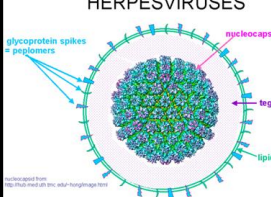
- Široko rasprostranjeni u prirodi
- ~100 HV izolirano; najmanje po jedan u većine istraživanih životinjskih vrsta
- **8 humanih herpesvirusa**

4

## HUMANI HERPESVIRUSI

OZNAKA	VIRUS	PODOBITELJ	BOLESTI
HHV-1	Herpes simplex virus - 1 (HSV-1)	$\alpha_1$	Gingivostomatitis, herpes labialis, keratokonjunktivitis, encefalitis, genitalni herpes
HHV-2	Herpes simplex virus - 2 (HSV-2)	$\alpha_1$	Genitalni herpes, neonatalne infekcije, meningitis, gingivostomatitis, herpes labialis
HHV-3	Varicella zoster virus (VZV)	$\alpha_2$	Vodne kozice, zoster
HHV-4	Epstein-Barr virus (EBV)	$\gamma_1$	Infektivna mononukleoza (IM); Burkittov limfom; nazofaringealni karcinom; limfoproliferativne bolesti, XLP; T-stanični limfom; Hodgkinov limfom
HHV-5	Cytomegalovirus (CMV)	$\beta_1$	Asimptomatska infekcija; IM; retinitis; infekcije u imunokompromitiranih; konatalne infekcije
HHV-6	Human herpesvirus - 6 (HHV-6)	$\beta_2$	Mononukleoza; roseola infantum (Exanthema subitum)
HHV-7	Human herpesvirus - 7 (HHV-7)	$\beta_2$	Mononukleoza?; roseola infantum; pityriasis rosea?
HHV-8	Human herpesvirus - 8 (HHV-8, KSHV)	$\gamma_2$	Kaposiev sarkom; multicentrična Castelmanova bolest; primarni efuzijski (tekući) limfom (PEL5)

**HERPESVIRUSES**

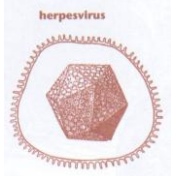


- Genom:** pravocrtna dvolančana DNK, ~3% težine viriona (124-235 kbp)
- Jezgra:** nukleinska kiselina omotana oko cilindrične strukture 25-30 nm
- Kapsida:** kubične simetrije, oblika ikozaedra sastavljena od 162 klapsomere (150 heksamera i 12 pentamera), promjer kapside 100-110 nm

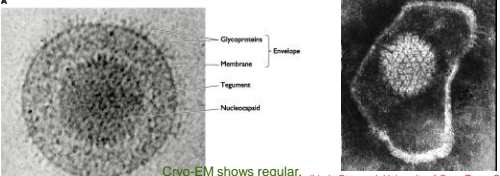
**Tegumentum:** slabo definiran materijal između kapside i ovojnice, sadrži virusne proteine i enzime

**Ovojnica:** dvoslojna lipidna; potječe od jezgrine ovojnice; okružuje tegumentum; glikoproteinski izdanci na površini

**VIRION** promjera 120-200 nm



## Svi herpesvirusi imaju identičnu morfologiju i ne mogu se razlikovati elektronskim mikroskopom



Cryo-EM shows regular, external structure preserved

(Linda Stannard, University of Cape Town, S.A.)

Irregular structures often seen in micrographs are artifacts of distortion from negative staining

Nucleocapsid contains core of protein wrapped in genomic DNA

## HERPESVIRUSI

- Ubikvitarni u populaciji  
– osim HSV-2, HHV-8
- Primarne infekcije obično inaparentne u djetinjstvu

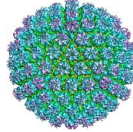
✓LATENCIJA  
✓REAKTIVACIJA

## Herpes simplex virus (HSV)

- Dva tipa:
  - HSV tip 1 (**HSV-1**)
  - HSV tip 2 (**HSV-2**)

Širenje kontaktom  
(slina, suze, genitalni i drugi sekreti)

9



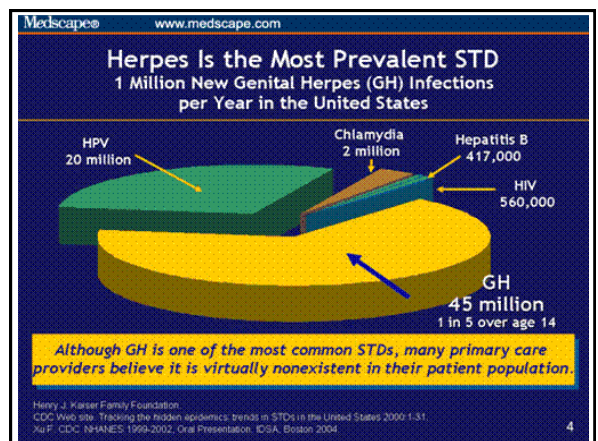
## Osobitosti HSV

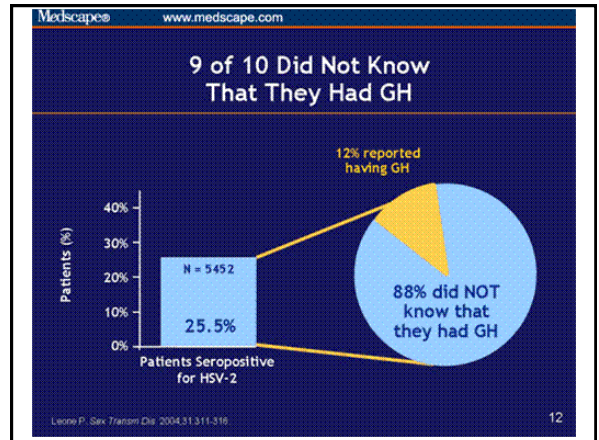
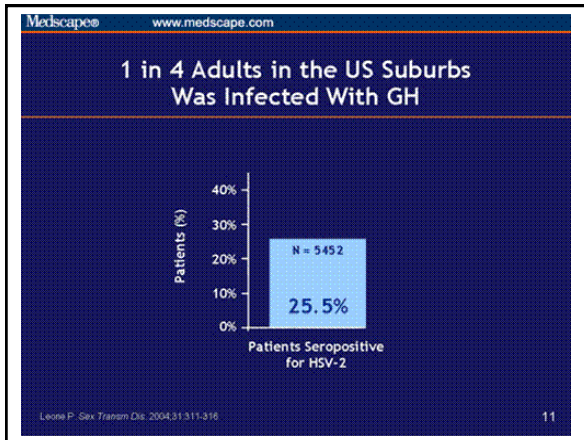
- Genomi HSV-1 i HSV-2 imaju homologiju 50 - 70%
- Čovjek je jedini prirodni nositelj HSV

## Herpes simplex virus HSV-1, HSV-2

- ~ 45 milijuna ljudi starijih od 12 godina u svijetu zaraženo je s HSV-2
- 80-90% seropozitivnih za HSV-2 ne zna da je imalo genitalni herpes
- >1/3 inficiranih ima  $\geq 6$  rekurirajućih infekcija u prvoj godini nakon HSV-2 primoinfekcije
- 10-20% genitalnih herpesa su HSV-1

11





## GENITALNI HERPES

- Neprepoznat i nedijagnosticiran
- Trudnoća
- Imunokompromitirani
- HSV koinfekcije
  - HIV + HSV-2
  - HHV-8 + HSV-2
- Prijenos tijekom asimptomatske infekcije - virusnog širenja

15

## GENITALNI HERPES

- Može imati fizičke i psihičke posljedice<sup>1</sup>
- HSV-2 povećava rizik za HIV-infekciju 2 puta<sup>2</sup>
- Utjecaj na socijalno zdravlje
  - 89% izražava zabrinutost za prijenos na partnera<sup>3</sup>
- Prijenos na novorođenče tijekom trudnoće i poroda
  - Događa se u 1 na 3200 živorođenih<sup>4</sup>
  - Može uzrokovati teške komplikacije kao što su encefalitis, diseminirana infekcija, epi-napadi, mikrocefalija, hidrocefalus, sljepoća, psihomotorna retardacija, spazam, poteškoće u učenju i smrt

1 CDC Sexually transmitted diseases guidelines 2006.

2 Wald A, Link K. J Infect Dis 2002; 185:45-52

3 Catotti DN, Clarke p, Catoe KE. Sex Transm Dis 1993; 20:77-80

4 Brown Z, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Coney L. JAMA 2003; 289:203-209

16

## MILIJUNI INFICIRANIH NE ZNAJU DA IMAJU GENITALNI HERPES (GH)?

- Tipno-specifično serološko testiranje nije rađeno svim potencijalnim pacijentima
- Većina infekcija je pritajena
- “Klasična” klinička slika je rijetka
- Simptomi se pripisuju mnogobrojnim uzrocima, a ne herpesu
- Osobe s infekcijom na nespecifičnim mjestima ne misle da imaju genitalni herpes
- 6 od 19 inficiranih ima simptome, ali ih ne prepoznaje kao simptome GH

Ashley R, Wald A. Clin Microbiol Rev 1999; 12:1-8<sup>17</sup>

## ZNACI I SIMPTOMI GENITALNOG HERPESA

SIMPTOMI / STANJA	UTI	VAGINITIS	GLJIVE	GENITALNI HERPES
SVRBEŽ		+	+	+
PEČENJE	+	+	+	+
CRVENILO		+	+	+
ISCJEDAK		+	+	+
BOL PRI MOKRENJU	+	+		+
UČESTALO MOKRENJE	+			+

MERCK Manual of Diagnosis & Therapy 1999; Genital Herpes, NIH 2004; CDC STD Treatment Guidelines, 2002.

18

## NAJČEŠĆE OBMANE / DIFERENCIJALNO-DIJAGNOSTIČKI PROBLEMI GH ŽENE

- ♀ Gljivična infekcija
- ♀ Vaginitis
- ♀ Urinarna infekcija
- ♀ PMS
- ♀ Hemoroidi
- ♀ Osip, iritacija zbog znojenja
- ♀ Uretralni sindrom
- ♀ Alergija na kondome, elastične/nepropusne hlače, spermicide, sjemenu tekućinu
- ♀ Iritacija zbog: bicikla, brijanja, tuširanja

19

## NAJČEŠĆE OBMANE / DIFERENCIJALNO-DIJAGNOSTIČKI PROBLEMI GH MUŠKARCI

- ♂ Folikulitis
- ♂ Svrbež, pečenje
- ♂ “Normalni” svrbež
- ♂ “Zipper burn”
- ♂ Hemoroidi
- ♂ Alergija na kondome
- ♂ Iritacija zbog: uskih hlača, spolnog kontakta, bicikla
- ♂ Ugriz insekta ili pauka

20

## ČINJENICE O GENITALNOM HERPESU

- ✓ Gotovo svi inficirani pacijenti mogu širiti virus<sup>1</sup>
- ✓ Gotovo svi šire virus asimptomatski<sup>2</sup>
- ✓ Širenje virusa se ne može unaprijed predvidjeti<sup>3</sup>
- ✓ Širenje nije povezano s brojem ili pojavom rekurirajuće bolesti
- ✓ Ne može se otkriti tko je "visoko-frekventni" širitelj, a tko "nisko-frekventni" sve dok se ne izmjeri količina virusa tijekom svakodnevnog praćenja tijekom 30-60 dana
- ✓ Svi pacijenti moraju biti educirani da mogu širiti virus i u odsutnosti simptoma
- ✓ Rizik se može reducirati sigurnim spolnim ponašanjem
- ✓ Kondomi smanjuju prijenos, ali ne mogu osigurati 100% zaštitu prijenosa HSV budući da ne pokrivaju sva potencijalna mjesta prijenosa HSV

1. Mertz GJ, et al. Ann Intern Med 1992;116:197-202
2. Wald, et al. N Engl J Med 2000;342:844-850 21
3. Wald, et al. N Engl J Med 1995;333:770-775

## ASIMPTOMATSKO ŠIRENJE = prisutnost HSV na površini kože/mukoze bez prisutnih znakova i simptoma

Asimptomatsko širenje	KULTIVACIJA	PCR
% pacijenata širenje >= 1 dan	51 – 61%	72 – 88%
% dana širenja	2.0 – 6.6%	7.8 – 27%

- PCR ima 3-4 puta bolju uspješnost detekcije od kultivacije
- Izmjerena učestalost širenja može varirati ovisno o vremenu postavljanja dijagnoze, frekvenciji rekuriranja, metodi detekcije i frekvenciji / mjestu uzorkovanja <sup>22</sup>

### Up to 70% of Transmission May Occur During Asymptomatic Shedding

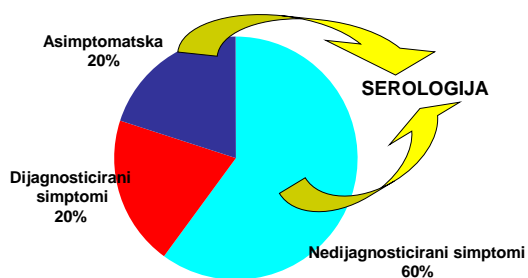
- 9.7% of patients infected their partners (14 of 144)
- Transmission frequently occurs between outbreaks

Transmission during asymptomatic shedding



**HSV Ab = infekcija = širenje virusa**

## Neprepoznata infekcija HSV-2



25

## GENITALNI HERPES

Ne možemo odgovoriti  
**KADA** i **GDJE** se virus širi,  
ali možemo potvrditi  
**TKO** širi virus  
(gotovo svi inficirani!)

Leone P. Medscape 2004.  
26

## Laboratorijska dijagnostika HSV

- **Direktna detekcija**
  - Elektronska mikroskopija tekućine iz vezikula
    - brzi rezultat, ali ne razlikuje HSV i VZV
  - Imunofluorescencija strugotine kože
    - razlikuje HSV i VZV
  - **PCR**
    - rutinski se koristi za dijagnozu *herpes simplex* encefalitisa
- **Izolacija virusa + tipizacija**
  - Lako se kultiviraju; ~ 1-5 dana za rezultat
- **SEROLOGIJA – tipno specifični testovi**

27

## SEROLOŠKI TESTOVI (FDA)

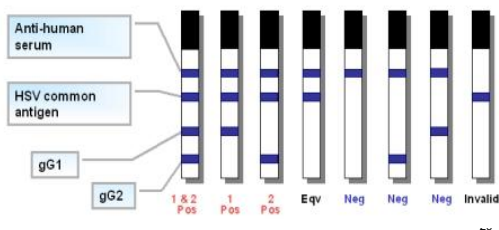
- Tipno specifični za razlikovanje HSV-1 i HSV-2
  - **Glikoprotein gG**
    - gG 1 = HSV-1
    - gG 2 = HSV-2

**ELISA, WB, LIA / SIA (imunoblot)**

28

## HSV 1 i 2 imunoblot IgG

### Band Reactivity vs Patient Interpretation



## SEROLOGIJA

### • Ograničenja

- Nije korisna u ranoj fazi akutne infekcije
- Akutno, recentno, inficirani s genitalnim herpesom nemaju detektabilna protutijela
- Do serokonverzije može proći nekoliko tjedana / mjeseci

## Serološka dijagnostika HSV

### • PRIMARNA INFEKCIJA

#### – SEROKONVERZIJA

- kasno, nakon 2-3 tjedna
- Zajednički epitopi između HSV-1 i HSV-2 rezultiraju ukriženom reaktivnosti protutijela
- **Rekombinantni antigeni u testovima**

31

## Serološka dijagnostika HSV

### • REKURIRAJUĆE INFEKCIJE

- NEMA POUZDANE SEROLOŠKE METODE !!
- NAJČEŠĆE NEMA ZNAČAJNE PROMJENE TITRA PROTUTIJELA !!

32



## Anti-HSV IgM

- **Ograničenja!**

- Samo oko 50% pacijenata ima IgM u **akutnoj** bolesti
- Oko trećina pacijenata stvara IgM u **rekurirajućoj** infekciji

33

## Anti-HSV IgM

- **Neonatalna HSV infekcija**
- **Recentna primarna genitalna infekcija trudnice**
- **CNS infekcije**
  - Molekularna dijagnostika !!!
  - Određivanje protutijela u likvoru, iako se IgM javljaju kasno

34

## PCR u dijagnostici HSV

- PCR ~ 4 puta osjetljivija metoda od kultivacije
- **OPREZ!**
  - asimptomatski pacijent - **širenje intermitentno i kratko (obično traje dan i pol)**
  - nije jako vjerojatno da će se virus "uhvatiti"

35

## DIJAGNOSTIKA U ASIMPTOMATSKOJ INFEKCIJI – intermitentne kultivacije ili testiranje blizu termina poroda ?

- brojni porodi "kroz HSV" bez akviriranja infekcije (*Arvin et al.*)
- **Intermitentna kultivacija** ne može predskazati hoće li ili neće doći do širenja virusa za vrijeme ili oko datuma poroda
- **Kultivacija u 39. tjednu**, a pacijentica rodi u 40. tjednu
  - ono što je nađeno u 39. tjednu ne korelira sa širenjem u 40. tjednu, budući da asimptomatsko širenje traje kratko vrijeme
- Za kultivaciju i nalaz potrebno najmanje 2-3 dana, zatim određivanje daljnjeg postupka...

➤ **DOK SE TESTIRANJE ZAVRŠI,  
PACJENTICA ĆE VEĆ PRESTATI ŠIRITI VIRUS I  
NEMA RIZIKA PRIJENOSA VIRUSA NA NOVOROĐENČE!**

36

## TERAPIJA GENITALNOG HERPESA

- Terapija:
  - **epizodna**
    - Tijekom akutne infekcije može skratiti trajanje lezija
  - **supresivna**
    - Može prevenirati rekurentne epizode ili smanjiti kliničke simptome
- ACYCLOVIR, VALACYCLOVIR, FAMCICLOVIR

37

## GENITALNI HERPES I TERAPIJA

*“On the population level, epidemiological models have suggested that*

***suppressive antiviral therapy** would not have a significant impact on the overall prevalence of genital herpes, but could reduce incidence.”*

Leone P. Medscape 2004<sub>38</sub>

## HSV-2 i HIV

39

## Interakcije između HSV-2 i HIV

- HSV-2 povećava rizik **akviriranja** HIV-a
  - Prosječno 2 puta veći rizik prema meta analizi (A.Wald)
  - 5 puta veći rizik za nositelje HSV-2 u izravnom kontaktu s HIV-om
- HSV-2 povećava rizik **prijenosa** HIV-a
  - 5 puta povećani rizik u izravnom kontaktu zbog genito-urinarnih infekcija
- HIV mijenja prirodni tijek HSV-2 infekcije
  - Učestalije kliničke i supkliničke reaktivacije
  - Povećana HSV-2 reaktivacija kod sniženog broja CD4+ T-limfocita i visoke viremije u plazmi
- Reaktivacija HSV-2 povećava razinu HIV-a u herpesnim lezijama, genitalnom sekretu i plazmi

40

## HSV-2 i HIV

- HSV-2 povećava rizik stjecanja HIV-a
- U HSV-2-ulkusima stvaraju se ciljne stanice za HIV (CD4+ T-limfociti i makrofagi)
  - HSV-2 povećava prijemljivost za HIV preko mjesta ulaska i aktivacijom CD4+ T-limfocita
- Veći je rizik za stjecanje HIV-a među onima koji su imali recentnu HSV-2 infekciju
  - dolazi do češćih i duljih reaktivacija HSV-2 u prve 2 godine nakon primarne infekcije.

41

## HIV i HSV-2

- HIV povećava učestalost reaktivacije HSV-2 i trajanje lezija HSV-2
- Reaktivacija HSV-2 povezana je s višom lokalnom i sistemskom razinom HIV-a
  - Schacker 1998, 2002; Mboupi-Keou 2003; McClelland 2002; Gray Lancet 2001
- HSV-2 može povećati razinu virusa u ranoj HIV infekciji
  - Gray J Infect Dis 2004
- Mehanizmi regulacije HSV-2 i HIV-a:
  - HSV-2 inficirane stanice oslobađaju citokine
  - Neki stanični proteini i genski produkti iz herpes-inficiranih stanica mogu povećati transaktivaciju opetovanih dugih terminalnih sekvenci HIV-a

42

## HSV-2 i HIV

- HSV-2 povećava infektivnost / replikaciju HIV-a
  - Schacker J Infect Dis 2002
- Radovi prije uvođenja HAART-a o **pozitivnom utjecaju na mortalitet** HIV-inficiranih osoba na terapiji **aciklovirom** i **monoterapiji NRTI** (nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze)
  - Ioannidis J Infect Dis 1998

43

## PREVALENCIJA HSV-2 U SVIJETU

- Italija: 5.5%
  - muškarci 4.9%; žene 6.7%; DDK 6.1%
- Španjolska: 3.6%
- USA: 21.9%

44

**PREVALENCIJA VIRUSA HERPES SIMPLEX (HSV-1, HSV-2)  
U HRVATSKOJ**

**Demografska obilježja ispitanika –  
bolesnika zaraženih HIV-om i dobrovoljnih darovatelja krvi  
(DDK)**

DEMOGRAFSKE VARIJABLE	HIV pozitivni		DDK		P
	N	%	N	%	
<b>DOB</b>					0.10
do 39 g.	93	56.02	103	47.03	
>= 40 g.	73	43.98	116	52.97	
<b>SPOL</b>					0.26
Muški	123	74.10	173	79.00	
Ženski	43	25.90	46	21.00	
<b>UKUPNO</b>	166	100	219	100	

45

**Obilježja dobi ispitanika –  
bolesnika zaraženih HIV-om i dobrovoljnih  
darovatelja krvi (DDK)**

DOB (godine)	HIV pozitivni	DDK	P*
minimalna	19	18	0.69
maksimalna	74	64	
medijan	39.18	39.51	

\* Mann-Whitney test

46

**Raspodjela HIV-inficiranih prema načinu akviriranja HIV-a  
i ukupnom broju CD4<sup>+</sup> limfocita T**

	HIV pozitivni	
	N	%
<b>RIZIČNI ČIMBENICI</b>		
Homo/biseksualci	48	28.92
Heteroseksualci	91	54.82
iv.narkomani	20	12.05
Hemofiličari	2	1.20
Nepoznato	5	3.01
<b>CD4<sup>+</sup> limfociti T (broj)</b>		
< 200 / $\mu$ L	59	35.76
>= 200 / $\mu$ L	106	64.24

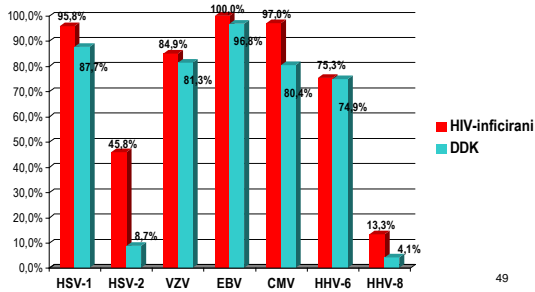
47

**Herpes simplex virus (HSV-1, HSV-2)  
PREVALENCIJA U HRVATSKOJ**

- **HSV-1**
  - DDK **87.7%** (M 86.1%; Ž 93.5%)
  - HIV-inficirani **95.8%** (M 95.1%; Ž 97.7%)
- **HSV-2**
  - DDK **8.7%** (M 7.5%; Ž 13.0%)
  - HIV-inficirani **45.8%** (M 43.9%; Ž 51.2%)

48

**Seroprevalencija herpesvirusa u Hrvatskoj u HIV-inficiranih pacijenata i dobrovoljnih darovatelja krvi**



49

**Prevalencija HSV-1 i HSV-2 u osoba zaraženih HIV-om i dobrovoljnih darovatelja krvi (DDK)**

	HIV - inficirani %	DDK %	OR (95% IP)	P
HSV-1	95.78	87.67	3.19 (1.31-8.90)	0.006
HSV-2	45.78	8.68	8.84 (4.92-16.36)	<0.0001

50

**Utjecaj DOBI (<=39 vs >=40) na specifična protutijela**

DOB godine	POZITIVNO N / %	OR (95% IP)	P	VARIJABLA	GRUPA
do39 >= 40	87 / 93.55 72 / 98.63	0.20 (0.004-1.73) 1	0.14	HSV 1/2 IgG	HIV +
do39 >= 40	81 / 78.64 111 / 95.69	0.17 (0.05-0.48) 1	0.0001	HSV 1/2 IgG	DDK
do39 >= 40	31 / 33.33 45 / 61.64	0.31 (0.16-0.62) 1	0.0003	HSV-2 IgG	HIV +
do39 >= 40	3 / 2.91 16 / 13.79	0.19 (0.03-0.68) 1	0.004	HSV-2 IgG	DDK

51

**Utjecaj SPOLA (M vs Ž) na specifična protutijela**

SPOL	POZITIVNO N / %	OR (95% IP)	P	VARIJABLA	GRUPA
M Ž	149 / 86.13 43 / 93.48	0.43 (0.08-1.54) 1	0.22	HSV 1/2 IgG	DDK
M Ž	117 / 95.12 42 / 97.67	0.46 (0.01-4.02) 1	0.68	HSV 1/2 IgG	HIV +
M Ž	13 / 7.51 6 / 13.04	0.55 (0.18-1.87) 1	0.25	HSV 2 IgG	DDK
M Ž	54 / 43.90 22 / 51.16	0.75 (0.35-1.59) 1	0.48	HSV 2 IgG	HIV +

**Utjecaj broja CD4+ LIMFOCITA T (<200/ $\mu$ L vs  $\geq$ 200/ $\mu$ L) U HIV-INFICIRANIH na specifična protutijela**

Broj CD4+ / $\mu$ L	POZITIVNO N / %	OR (95% IP)	P	VARIJABLA
< 200	5 / 8.47	2.36 (0.48-12.34)	0.28	HSV 1/2 IgM
$\geq$ 200	4 / 3.77	1		
< 200	58 / 98.31	3.48 (0.40-162.76)	0.42	HSV 1/2 IgG
$\geq$ 200	100 / 94.34	1		
< 200	30 / 39.47	1.35 (0.68-2.69)	0.42	HSV-2 IgG
$\geq$ 200	29 / 32.58	1		

53

**Učestalost protutijela IgG HSV-2 u bolesnika zaraženih HIV-om prema rizičnom ponašanju**

HIV-pozitivni Homo/ biseksualci	HSV-2 IgG POZITIVNO		HSV-2 IgG NEGATIVNO		OR (95% IP)	P
	N	%	N	%		
Da	25	52.08	23	47.92	1.43 (0.69-2.96)	0.309
Ne	51	43.22	67	56.78	1	
UKUPNO	76	45.78	90	54.22		

54

**Usporedba prevalencija HSV-2 i HHV-8 u bolesnika zaraženih HIV-om i dobrovoljnih darovatelja krvi**

	HIV-pozitivni		OR (95% IP)	P
	HHV-8 negativni	HHV-8 pozitivni		
HSV-2 negativni	83	7	2.92 (1.04-8.94)	0.04
HSV-2 pozitivni	61	15		
	DDK		OR (95% IP)	P
	HHV-8 negativni	HHV-8 pozitivni		
HSV-2 negativni	192	7	3.23 (0.30-18.71)	0.18
HSV-2 pozitivni	17	2		

55

**Usporedba prevalencije HSV-2 i HHV-8 u svih ispitanika (bolesnika zaraženih HIV-om i dobrovoljnih darovatelja krvi)**

	HIV-pozitivni + DDK		OR (95% IP)	P
	HHV-8 negativni	HHV-8 pozitivni		
HSV-2 negativni	275	14	4.28 (1.88-9.79)	0.0003
HSV-2 pozitivni	78	17		

56

**Multivarijatna analiza (logistička regresija) HSV-2 u HIV-inficiranih i dobrovoljnih darovatelja krvi**

**Prediktori pozitiviteta na HSV-2**

VARIJABLA	OR	95% IP	P
HIV	9.70	5.22-17.99	<0.0001
SPOL (ženski)	2.08	1.11-3.88	0.02
DOB (>= 40 godina)	3.89	2.14-7.06	<0.0001
HHV-8	2.52	1.02-6.23	0.046

57

## Zaključak

- HSV – emergentni patogen?
- Težina bolesti - terapija
- Rizik prijenosa
- Screening testovi
  - Prevencija
  - Edukacija
- Kontrola STD (HSV-2) kao integralni dio preventivne strategije borbe protiv HIV-a

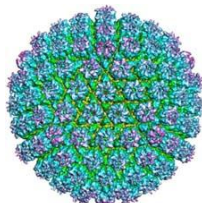
58

## Zahvala:

Prof.dr.sc. Josip Begovac

Laboranti Odsjeka za serološku dijagnostiku:

Vesna Šunjić  
Sandra Ojdanić  
Iva Babić  
Lidija Krašnjak  
Marija Buhin  
Marina Ilić  
Goranka Židan  
Danijela Herlić



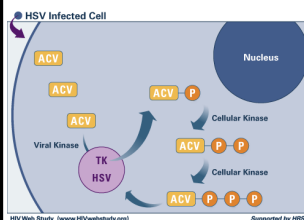
60

## Terapija

- ACYCLOVIR
- VALACYCLOVIR (“prodrug” aciklovira)
- FAMCICLOVIR (“prodrug” penciclovira)

61

## ACIKLOVIR



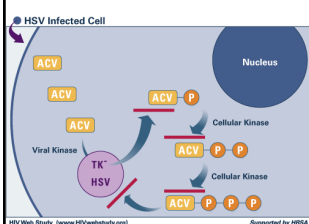
The drug acyclovir (Zovirax) does not have activity against viral pathogens until it is converted to the **active form acyclovir triphosphate**. This process is initiated by the **viral enzyme thymidine kinase**; subsequently, human cellular kinases perform the second and third phosphorylation steps to complete the process.

Acyclovir triphosphate, the active form of acyclovir, is present in 40- to 100-fold higher concentrations in herpes simplex virus (HSV)-infected cells than in uninfected cells. Acyclovir triphosphate has a **two-pronged mechanism of action**: (1) it **competes** with 2-deoxyguanosine triphosphate (dGTP) as a substrate for viral DNA polymerase and (2) once it becomes incorporated into the replicating viral DNA, it acts as a **chain terminator** because it does not have a terminal 3' hydroxyl group.

62

## ACIKLOVIR REZISTENCIJA

Acyclovir resistance can occur from one of four types of mechanisms:



- (1) **absent** production of viral thymidine kinase (**TK-negative mutants**);
- (2) a **partial decrease** in the production of viral thymidine kinase (**TK-partial mutants**);
- (3) **altered viral thymidine kinase** substrate specificity that results in phosphorylation of thymidine but not acyclovir (**TK-altered mutants**); and
- (4) **altered viral DNA polymerase** (**DNA polymerase mutants**).

The DNA polymerase mutants result from a **mutation** in the HSV *pol* gene that causes a decreased binding of acyclovir-triphosphate to viral DNA polymerase. Among the different types of resistance mutations, the most common are the absent or decreased production of viral thymidine kinase (TK-negative and TK-partial mutants). Given that most assays can not easily differentiate low TK-partial mutants from TK-negative mutants, some experts have referred to both of these mutants as TK<sub>-63</sub> deficient mutants.

## FAMCICLOVIR, FOSCARNET

- **PENCICLOVIR**, the active component of the prodrug **famciclovir** (*Famvir*), does not act as a chain terminator because it has a terminal 3' hydroxyl group that permits viral primer-template extension.
- **FOSCARNET** (*Foscavir*) is a pyrophosphate analog that directly inhibits viral DNA polymerase by reversibly blocking the pyrophosphate binding site of the viral polymerase (in addition to inhibiting the cleavage of pyrophosphate from deoxynucleotide triphosphates).

64



## TERAPIJA

- Oralna antivirusna terapija kod prve epizode
- Oralna antivirusna terapija na početku rekurencije
- Dnevna antivirusna terapija u osoba s visokom incidencijom rekurencija

65

## INICIJALNI GENITALNI HERPES

- Acyclovir 400 mg po. 3x dnevno 7-10 dana
- Acyclovir 200 mg po. 5x dnevno 7-10 dana
- Famciclovir 250 mg po. 3x dnevno 7-10 dana
- Valacyclovir 1 g po. 2x dnevno 7-10 dana

66

## TERAPIJA REKURIRAJUĆEG GH

- EPIZODNA
  - skraćuje trajanje lezija
- SUPRESIVNA
  - reducira učestalost rekurencija

67

## EPIZODNA

- Terapija kod prvih simptoma kroz nekoliko dana da se ubrza ozdravljenje i preveniraju reinfekcije
- Skraćuje vrijeme simptoma herpesa na 1-2 dana
- Najučinkovitija ako se primijeni na samom početku bolesti (kod prodroma); manje učinkovita ako su prisutne lezije
- Terapija varira od 1-5 tbl dnevno / 3-5 dana tijekom epizode

68

## SUPRESIVNA

- Za osobe koje žele spriječiti reinfekcije i “držati” HSV pod kontrolom
- Kod učestalih rekurencija (6 ili više u godini) – terapija može smanjiti broj rekurencija najmanje 75%
- Dnevno uzimanje
- Dnevna antivirusna terapija (npr. acyclovir 400 mg 2x dnevno) može smanjiti asimptomatsko širenje HSV

69

## EPIZODNA ANTIVIRUSNA TERAPIJA

- Prva klinička epizoda GH
  - Svi pacijenti
- Rekurentne infekcije
  - Klinički značajna korist (20-30% skraćenje trajanja)
  - Prolongirane epizode

70

## EPIZODNA TERAPIJA

- Važnost samostalnog započinjanja terapije
- Terapija mora biti dostupna pacijentima
- Aciklovir se može dozirati 2-5x/dan

71

## EPIZODNA TERAPIJA

- Acyclovir 400 mg po. 3x dnevno 5 dana
- Acyclovir 200 mg po. 5x dnevno 5 dana
- Acyclovir 800 mg po. 2x dnevno 5 dana
- Famciclovir 125 mg po. 2x dnevno 5 dana
- Valacyclovir 500 mg po. 2x dnevno 3-5 dana
- Valacyclovir 1.0 g po. 1x dnevno 5 dana

72

2002 CDC STD smjernice o terapiji GH:  
**SUPRESIVNA TERAPIJA**

- Acyclovir 400 mg 2x dnevno
- Famciclovir 250 mg 2x dnevno
- Valacyclovir 0.5-1.0 g 1x dnevno

73

**SUPRESIVNA ANTIVIRUSNA  
TERAPIJA**

- Učestale rekurencije (i prema procjeni pacijenta)
- Psihološki distres
- Acyclovir – odličan uspjeh dulje od 6 godina
- Famciclovir i valacyclovir (manje podataka) – dobar uspjeh kroz 1 godinu
- Razmotriti prestanak terapije nakon 1 godine
  - evaluirati učestalost rekurencija
  - Razmotriti prilagođenost pacijenta rekurencijama
- Nema evidencije opasnosti rezistentnih sojeva u imunokompetentnih osoba

74

**OPTIMIZIRANJE SUPRESIVNE  
ANTIVIRUSNE TERAPIJE**

- Najvažnije: težina bolesti i pacijentov odnos prema bolesti
- Dugoročno: razmotriti prekid terapije nakon 1 godine
- Kratkotrajna supresivna terapija: “self-limited period of time” (značajan posao, bračno putovanje, godišnji odmor)

75

76

## 4 mita o HSV i HSV u trudnoći

(Serdar H.Ural, 2006)

1. HSV se ne viđa često u trudnoći
2. Herpes se može dijagnosticirati klinički
3. Terapija zapravo neće značajno djelovati tijekom trudnoće *Therapy really does not make much of a difference during pregnancy*
4. Terapija tijekom trudnoće je opasna

77

## Herpes simplex type 2 (HSV-2)

- Anti-HSV-2 ELISA
  - **ETI-HSVK-G 2** (DiaSorin)
    - HSV-2 gG 2 recombinant glycoprotein
- Diagnostic specificity: **99.3%**
- Diagnostic sensitivity: **85.0%**
- Immunoblot (differentiate HSV-1 & HSV-2)
  - **HerpeSelect 1 and 2 immunoblot IgG** (FOCUS Diagnostics)

78

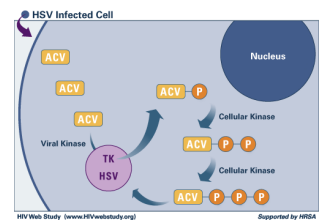
## HerpeSelect 1 and 2 immunoblot IgG (FOCUS Diagnostics)

### SENSITIVITY & SPECIFICITY

	HSV-1		HSV-2	
	Sensitivity %	Specificity %	Sensitivity %	Specificity %
Expectant mothers	100	93.1	100	93.7
Sexually active adults	99.3	95.1	97.3	98.1
Low prevalence	82.4	100	None	100

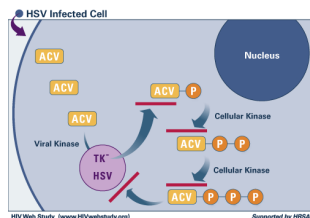
79

## Acyclovir



In this HSV-infected human cell, the acyclovir molecules enter the cell and are converted to **acyclovir monophosphate** by the **HSV enzyme thymidine kinase (TK)**. Enzymes in the human cell add two more phosphates to eventually form the active drug **acyclovir triphosphate**. The **acyclovir triphosphate competes with 2-deoxyguanosine triphosphate (dGTP)** as a substrate for **viral DNA polymerase**, as well as acting as a chain terminator. In actual infection, the HSV releases its naked capsid that delivers DNA to the human nucleus; the active drug **acyclovir triphosphate** exerts its action on the viral DNA located in the nucleus. <sup>80</sup>

## ACIKLOVIR REZISTENCIJA



The most common types of acyclovir-resistant HSV infection involve either **absent production of viral thymidine kinase (TK-negative mutants)**, or **partially reduced production of viral thymidine kinase (TK-partial mutants)**. In this illustration, the notation TK- refers to deficient production of viral thymidine kinase, either through TK-negative mutants or TK-partial mutants. As a result of the deficient production of TK, the HSV strains fail to effectively generate acyclovir triphosphate and thus acyclovir does not effectively inhibit viral DNA polymerase.