

Antiviral terapi vid herpes zoster

Famciklovir och valaciklovir två bra medel mot bältros

Sedan urminnes tid har bältros varit en känd och fruktad sjukdom. I Danmark har den betecknande kallats för »helvetesild». Herpes zoster är en sjukdom som orsakas av en slumrande infektion som reaktiverats. I samband med vattkoppor och primärinfektionen med varicella zoster-virus (VZV) etableras VZV i dorsalrotsganglier i latent form. När den cellulära immuniteten börjar svikta på grund av stigande ålder, sjukdom eller immunsupprimerande behandling kan VZV reaktiveras och ge sjukdomen herpes zoster, bältros. Den humoral immuniteten mot VZV förefaller spela mindre roll, då bältros uppträder trots höga antikroppstitrar mot VZV; omvänt löper barn med agammaglobulinemi ingen ökad risk för sjukdomen.

Incidens

Incidensen av bältros hos immunkompetenta individer har uppskattats till 1–4 fall per 1 000 individer och år [1–3]. Antalet insjuknanden ökar kraftigt efter medelåldern. Medan incidensen av bältros per 1 000 individer och år hos personer under 40 års ålder är lägre än 2 fall är den 3,5–7 fall mellan 65 och 74 års ålder och 4–10 fall hos personer över 75 år.

Incidensen av herpes zoster ökar även hos individer med nedsatt cellmedierad immunitet. Individer med lymfom eller leukemi löper en femfaldigt större risk att erhålla sjukdomen; ju större immunsuppression, desto större är risken för reaktivering av den latenta VZV-infektionen. Efter benmärgstransplantation ses herpes zoster i vartannat fall, jämfört med hos 10–15 procent av individer som genomgått njurtransplantation. En tio- till tjugofaldig ökning av incidensen av herpes zoster föreligger vid HIV-infektion [4, 5].

I en studie av herpes zoster efter vac-

cination av barn med VZV har sjukdomen visat sig uppträda mindre frekvent hos vaccinerade individer med leukemi (2 procent) än hos dem som haft en naturlig primär VZV-infektion (15 procent) [6].

Hur svår är sjukdomen bältros?

Herpes zoster uppträder ofta inom ett eller två närliggande dermatom. Den vanligaste lokaliseringen är till trigeminusnerven, särskilt ophthalmicusgrenen. Zoster ophthalmicus utgör 10–15 procent av all herpes zoster. Den klassiska, kliniska manifestationen är grupperade blåsor på rodnad botten inom ett ensidigt dermatom. Vid osäker klinisk diagnos kan etiologin snabbt och säkert fastställas via påvisande av VZV-antigen i blåsskrap. Hos immunkompetenta individer sker det sällan spridning av VZV-infektion till andra dermatom avlägsna från det drabbade eller det omedelbart närliggande dermatomet.

Den totala läkningstiden från utslag till krusta är omkring två veckor, ytterligare någon vecka till fullständig hudläkning. Immunsuppression på grund av sjukdom eller behandling ger även ökad risk för generalisering av hudblåsor. Benmärgstransplanterade patienter drabbas i 20–30 procent av fallen av en uttalad generalisering till såväl hud som inre organ, t ex lever och lungor [7].

Akut smärta vid bältros

Reaktivering av VZV och en lokal inflammation sker inom ett sensoriskt dorsalrotsganglion och motsvarande perifer nerv. Smärta och parestesier inom drabbat dermatom föregår därför ofta hudutslaget under flera dagar. I en studie av herpes zoster hos individer över 60 år hade 40 procent av dessa haft prodromala smärtor under mer än fyra dygn; endast var tredje hade haft symptom under mindre än 72 timmar [8]. Smärtan är varierande till sin karaktär och intensitet; oftast finns en konstant brännande, molande eller svidande smärta med återkommande smärthugg. Den kan imitera olika sjukdomstillstånd, beroende på vilket dermatom som är drabbat. Ofta sätts inget sam-

band med bältros förrän hudutslaget kommer.

Smärta upplevs av 60–90 procent av alla herpes zoster-patienter. Förekomsten av smärta är relaterad till ålder. I en studie över akut smärta vid herpes zoster angavs att sådan fanns hos 17 procent av patienter yngre än 20 år, hos 60 procent hos dem mellan 20 och 49 år och hos 85 procent hos patienter över 50 års ålder [9].

Akut smärta vid herpes zoster hos immunsupprimerade patienter förekommer i liknande omfattning som hos immunkompetenta.

Postherpetisk neuralgi vanlig komplikation

Den akuta smärtan vid herpes zoster ökar vanligen under några dagar och brukar sedan sakta minska i svårighetsgrad, ofta parallellt med hudläkningen. Den vanligaste komplikationen efter bältros hos immunkompetenta är emellertid fortsatt smärta, eller postherpetisk neuralgi (PHN). PHN definieras på olika sätt; ibland avses tiden efter hudläkning, ibland smärta efter 30 dagar från insjuknandet. Zoster-associerad smärta (ZAP) är ett annat begrepp; det avser den samlade smärtan från akut sjukdom och framåt.

Prospektiva studier av smärta efter bältros hos individer över 60 år har visat att en, tre respektive sex månader efter insjuknandet har 50–61 procent, 25 procent respektive 9–13 procent av patienterna kvarvarande smärta [10, 11]. Långvarig smärta har relaterats till trigeminus zoster, till svårighetsgrad, liksom till duration av den prodromala smärtan [12].

Patogenesen till PHN är ej kartlagd, men man har uppfattat att den kan ha samband med den ökade transmissionen av nociceptiva impulser under den akuta nervinflammationen vid bältros [13, 14]. Även om bältrosen i sig är intensivare och mera spridd hos patienter med immunsuppression gäller detta dock ej dem med PHN, vilket möjligen kan förklaras av att PHN har samband med ett ökat inflammatoriskt svar, inte med en spridd och ökad VZV-infektion

Författare

BIRGIT SKÖLDENBERG

docent, överläkare, infektionskliniken, Danderyds sjukhus.

på grund av minskat cellulärt immun-svar.

Ögonkomplikationer

Upp till 85 procent av de patienter med zoster ophthalmicus som har engagemang av den nasociliära grenen av trigeminusnerven (kliniskt märkbart genom utslag även på den laterala nästippen) utvecklar ögonkomplikationer. Dock kan ögonkomplikation föreligga även om patienten inte har näsblåsor.

Varje patient med zoster ophthalmicus skall därför undersökas av ögonspecialist. Konjunktivit uppstår hos mer än vartannat fall. Mer fruktade komplikationer är dock uveit, keratit eller ännu djupare ögonengagemang, t ex akut retinal nekros [15].

Neurologiska komplikationer

Dorsalrotsganglier och bakhornen i VZV-drabbad del av ryggmärgen är inflammationer, men processen kan sprida sig även till framhornen. Detta kan i troligen mindre än 5 procent av bältrosfallen resultera i motorisk svaghet i det aktuella dermatomet, antingen i form av en facialis pares vid trigeminuszoster eller lokaliserad till cervikal eller lumbosakral nivå.

VZV är ett neurotropt virus; subklinisk meningoencefalit kan ju inte diagnostiseras, men är sannolikt ganska vanlig. Svår encefalit med eller utan myelit har tidigare betraktats som sällsynt [16, 17]. Det är även känt att tvärsnittsmyelit, liksom nekrotiserande myelit eller Guillain-Barrés syndrom förekommer vid herpes zoster. Neurologiska komplikationer såsom myelit, kronisk progressiv encefalit eller Guillain-Barrés syndrom vid herpes zoster har beskrivits vid samtidig aids [18, 19].

Min bedömning är att meningoencefalomyelit är en underdiagnostiserad komplikation till herpes zoster. Dagens molekylärbioologiska metoder har dock erbjudit oss ett verktyg att snabbt och säkert kunna etablera etiologiskt samband med VZV-infektionen genom att med t ex PCR-teknik (polymeras chain reaction) påvisa VZV-RNA i spinalvätska.

Cerebral vaskulit är en annan komplikation. Den resulterar i kontralateral hemiplegi, som kan debutera flera veckor efter en trigeminuszoster. Patogenes är en fokal nekrotiserande eller granulomatös arterit i cerebrala kärl [20].

Antiviral behandling

Första generationens perorala acykliska nukleosidanalog med selektiv, vi-

ruspecifik anti-herpes simplex- och anti-VZV-effekt, aciklovir, kom på marknaden i början av 1980-talet. Sedan några år tillbaka finns det nu andra perorala antivirala herpes-/VZV-medel, nämligen prodrogen till aciklovir, valaciklovir (Valtrex), och prodrogen till penciklovir, famciklovir (Famvir). Valaciklovir är valinestern till aciklovir och har därigenom betydligt bättre biotillgänglighet/resorption än peroralt aciklovir (54 procent jämfört med 8–22 procent).

Den antivirala effekten av valaciklovir utgörs av aciklovir. Den förbättrade farmakokinetiken gör dock att medan doseringen för peroralt aciklovir vid herpes zoster är 800 mg $\times$ 5 är den 1 000 mg $\times$ 3 för valaciklovir.

Famciklovir har god biotillgänglighet, med 77 procents resorption av penciklovir. Dosering vid herpes zoster är 250 mg $\times$ 3. I cellkulturer är den antivirala effekten mot herpes simplex-virus respektive VZV likartad för valaciklovir och famciklovir. Farmakokinetiska data visar att, i motsats till aciklovir, famciklovir persisterar över tolv timmar i celler infekterade med herpesvirus.

I placebokontrollerade studier har peroralt aciklovir visat sig både minska durationen av nya blåsor och påskynda den totala tiden för hudläkning samt, vid zoster ophthalmicus, minska risken för ögonkomplikationer [21, 22]. Valciclovir, 1 000 mg $\times$ 3 inom 72 timmar från debut av utslagen, har visat sig förkorta smärtdurationen hos immunkompetenta individer över 50 år jämfört med aciklovir 800 mg $\times$ 5 [23].

Famciklovir – i dosering 250 mg, 500 mg respektive 750 mg $\times$ 3 – har jämförts med aciklovir 800 mg $\times$ 5 hos immunkompetenta individer inom 72 timmar efter synlig herpes zoster. Hos de patienter som erhöll behandling inom 48 timmar var mediantiden för försvinnande av smärta 12–28 dagar för famciklovir jämfört med 69 dagar för aciklovir [24]. Det saknas ännu en jämförande studie av valaciklovir och famciklovir.

Hos immunsupprimerade patienter har såväl intravenöst som peroralt aciklovir visat sig ha effekt. Vid grav immunsuppression och vid visceral spridning av VZV-infektionen har läkemedel intravenöst måst sättas in.

Vilken antiviral terapi är bäst?

Immunkompetenta individer med herpes zoster skall alltid behandlas vid trigeminuszoster, vid tidig och prodro-

mal smärta samt om patienten är över 60 år. Eftersom den neuronala VZV-infektionen redan föregått synliga hudlesioner är det mycket viktigt att snabbt starta antiviral behandling.

Två skäl talar emot att använda peroralt aciklovir, nämligen doseringsintervall och därmed förknippade svårigheter avseende patientfölsamheten samt det faktum att både famciklovir och valaciklovir visat bättre effekt mot smärta vid herpes zoster. Valet faller i stället på antingen famciklovir eller valaciklovir; ingetdera preparatet har hittills visat sig vara överlägset det andra. Vid neurologiska komplikationer i form av bl a encefalomyelit bör intravenöst aciklovir ges.

Patienter med immunsuppression, oavsett orsak, skall behandlas. Vid svårare immunsuppression och vid spridd sjukdom måste intravenöst aciklovir ges, framför allt initialt. I övriga fall bör famciklovir eller valaciklovir kunna ges, även om kontrollerade studier över effekt och säkerhet saknas för valaciklovir men finns för famciklovir [25]. Jämförande studier hos immunkompetenta har dock lärt oss att både famciklovir och valaciklovir är bättre anti-zostermedel än peroralt aciklovir.

Referenser

- Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc Roy Soc Med* 1965; 58: 9-20.
- Ragozzino MW, Melton LJ III, Kurland LT, Chu CP, Perry HP. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine* 1982; 61: 310-6.
- Rogues AM, Dupon M, Ladner J, Raynaud JM, Pellegrin JM, Dabis F. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection: a cohort study of 101 coinfecting patients. *J Infect Dis* 1993; 168: 245.
- Hardy IB, Gershon A, Steinberg S, La Russa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukaemia. *N Engl J Med* 1991; 325: 1545-50.
- Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, Meyers JD. Infection with varicella zoster virus after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1985; 152: 1172-81.
- Wood MJ, Ogan PH, McKendrick MW, Care CD, McGill JI, Webb EM. Efficacy of oral acyclovir treatment of acute herpes zoster. *Am J Med* 1988; 85 suppl 2A: 79-83.
- de Moragas JM, Kierland RR. The outcome of patients with herpes zoster. *Amer Med Ass Arch Dermatol* 1957; 75: 193-6.
- Peterslund NA, Seyer-Hansen K, Ipsen J, Esmann V, Schonheyder H, Juhl H. Acyclovir in herpes zoster. *Lancet* 1981; 2: 827-30.
- McKendrick MW, McGill JI, Wood MJ. Lack of effect of acyclovir on postherpetic neuralgia. *BMJ* 1989; 298: 431.
- Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid re-

ANNONS

- ceptor activation: implication for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
14. Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ. Painful neuropathy: altered central processing, maintained dynamically by peripheral input. *Clin Infect Dis* 1993; 51: 175-94.
 15. deLuise VP. Ocular involvement in herpes zoster. In: Watson CPN, ed. *Herpes zoster and postherpetic neuralgia*. Amsterdam: Elsevier, 1993: 87-96.
 16. Appelbaum E, Kreps I, Sunshine A. Zoster encephalomyelitis. *Am J Med* 1962; 32: 25.
 18. Gray F, Bélec L, Lescs MC, Chretien F, Ciardi A, Hassine D et al. Varicella-zoster virus infection of the central nervous system in the acquired immune deficiency syndrome. *Brain* 1994; 117: 987-99.
 20. Herkes GK, Storey CE, Joffe R, Mackenzie RA. Herpes zoster arteritis. Clinical and angiographic features. *Clin Exp Neurol* 1987; 24: 169-74.
 21. Cobo LM, Foulks GN, Liesegang T, Lass J, Sutphin JE, Wilhelmus K et al. Oral acyclovir in the treatment of acute herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1986; 93: 763-70.
 22. Harding SP, Porter SM. Oral acyclovir in herpes zoster ophthalmicus. *Curr Eye Res* 1991; 10: 177-82.
 23. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1546-53.
 24. Degreef H. Famciclovir Herpes Zoster Clinical Study Group. Famciclovir, a new oral antiherpes drug. Results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1994; 4: 241-6.
 25. Tying S, Belanger R, Bezwoda W, Boon R, Salzman R. The efficacy and safety of famciclovir for the treatment of herpes zoster in immunocompromised patients. *International Congress of Chemotherapy* 1997. Abstract.

En fullständig refererensförteckning kan erhållas från docent Birgit Sköldenberg, Infektionskliniken, Danderyds sjukhus, 182 88 Danderyd.

Inget facit på kroppens sammansättning

Data baseras fortfarande på antaganden

Bestämning av kroppssammansättning intar en central roll i klinisk metabolisk forskning, speciellt med anknytning till nutritionsproblem. Kroppens vattenhalt ger indikation om vätskebalansen, dess fetthalt om energibalansen, muskelmassan om eventuellt föreliggande kronisk undernäring och skelettets mineralhalt om risk för utveckling av benskörhet. Intresset för bestämning av kroppssammansättning har därmed också varierat genom åren beroende på hur satsningen på olika sjukdomsproblem har förändrats.

Tyvärr saknas fortfarande den universalmätod som, utöver en kemisk totalanalys, invändningsfritt kan sägas ge oss facit på kroppens sammansättning. Av uppenbara skäl kan sådana analyser genomföras endast på avlidna, och deras relevans för en levande individ, sjuk eller frisk, kan därmed ifrågasättas.

Därtill kommer att vi fortfarande har förbluffande få genomförda kemiska analyser av hela kroppar att referera till [1]. Vad som ofta glöms bort vid införandet av moderna avancerade analysmetoder är att de också bygger på indirekta mätningar, vars tolkning i sin tur baseras på vissa mer eller mindre väl underbyggda antaganden [2]. Användning av avancerade matematiska beräkningar med modern datorteknik har inte i sig ökat validiteten hos de antaganden som ligger till grund för uträkningarna.

Grunden för beräkning

Figur 1 illustrerar den principiella indelningen av kroppen i olika fraktioner, »compartments», vilka ligger till grund för beräkningarna med olika metoder.

Den första stapeln avser en tvåkomponentsmodell med indelning i fett och fettfri massa (FFM). Denna modell ligger till grund för beräkningar med två klassiska metoder, nämligen bestämning av kroppens täthet med undervattensvägning och bestämning av underhudsfett med hudvecksmätning på en eller flera stationer. Undervattensvägning har utgjort referensmetod sedan början av 1950-talet; vid beräkningarna utgår man från antagandet att fett har en

täthet på 0,9 g/cm³, fettfri massa 1,1 g/cm³, samt att skelettets mineralhalt är konstant [1]. Detta innebär dock att exempelvis lägre mineraltäthet i skelettet med ökande ålder ger en övervärdering av FFM:s specifika vikt och därmed indirekt en övervärdering av kroppens fetthalt, medan en hög bentäthet hos aktiva idrottare kan leda till underskattning av kroppens fetthalt.

Hudvecksmätning med en speciell fjäderbelastad nyptång, kaliper, är en metod att beräkna kroppens fettandel. Den bygger på jämförelser med data från undervattensvägningar och har därmed i princip samma felkällor som undervattensvägningen. De engelska forskarna Durnin och Womersley [3] har dock gjort omfattande beräkningar för att skapa ålders- och könsrelaterade referenstabeller som möjliggör att med utgångspunkt i mätvärdena beräkna kroppens fetthalt.

Den andra stapeln i figuren bygger på användning av bioimpedansmetoden, som i första hand bestämmer kroppens vattenhalt. Bioimpedansmätningen har kommit att få allt större aktualitet under senare år, bland annat som följd av utvecklingen av multifrekvensmätningar vilka erbjuder möjlighet att beräkna såväl intra- som extracellulärt vatten.

Med antagandet att vatten utgör 73,2 procent av FFM [4], ett antagande som givetvis lika litet som antagandet om en bestämd täthet på fettfri massa kan anses allmängiltig, kan man sedan räkna ut fetthalten indirekt, men faktiskt också beräkna den vattenfria delen av FFM, dvs protein och mineraler.

Den tredje stapeln utgår från bestäm-

Författare

LEIF HAMBRÆUS
professor

ANDERS FORSLUND

AT-läkare och doktorand; båda vid institutionen för näringslära, medicinska fakulteten, Uppsala universitet.