

ABSTRACT

Medicinsk behandling af orale virussygdomme

I denne artikel gennemgås herpes simplex- og varicella zoster-virusinfektioner, deres kliniske manifestationer i praktiserende tandlægers arbejdsområde og differentialdiagnostiske aspekter. Tillige de antivirale behandlingsmuligheder, der findes i Danmark; deres virkningsmekanismer, indikation, dosering og forsigtighedsregler. Der vil være en kort gennemgang af evidensbaseret behandling af primær herpetisk gingivostomatitis, recidiverende herpes labialis og intraoral herpes simplex-infektion samt herpes zoster med antivirale midler.

Anvendelse af antivirale midler i tandlægepraksis

Camilla Kragelund, adjunkt, ph.d., Afdelingen for Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi, Sektion for Oral Patologi & Medicin, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Christina Gade, reservelæge, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Tandlægen møder virusinfektioner i sit arbejdsområde, hvoraf flere primært ses hos børn og unge, fx coxsackie virus (herpangina, vesikulær stomatitis med eksantem, akut lymfonodilær pharyngitis), morbilli virus (mæslinger), *Rubella-virus* (røde hunde), Epstein-Barr virus (infektøs mononukleose), herpes simplex-virus (primær herpetisk gingivostomatitis), varicella zoster-virus (skoldkopper), og parotitisvirus (fåresyge) (1). Da alle børn i Danmark tilbydes vaccination mod morbilli-, *Rubella*- og Rubulavirus, vil tandlægen kun sjældent se disse manifestationer i klinikken. Hyperplastiske forandringer ses hos børn og voksne ved humant papillomvirus-infektion i form af orale papillomer (verrucae, filiformt papillom, pladeepitelcellepapillom, condyloma acuminata og fokal epitelial hyperplasi) samt ved pox virus (molluscum contagiosum) (1). Humant papillomvirus er tillige isoleret fra andre orale slimhindeforandringer og orale planocellulære karcinomer. På længere sigt forventes det også, at vaccination mod de fire humane papillomvirus (HPV6, -11, -16, -18) vil påvirke incidensen af disse humane papillomvirus i mundslimhinden, men dette kan først vurderes om hen ved 20 år (2). I forbindelse med HIV-infektion ses der desuden Epstein-Barr virus-infektion (håret leukoplaki) og human herpes 8 virusinfektion (Kaposi sarkom) i mundhulen. I tandlægens praksis kan antiviralbehandling af herpes simplex- og varicella zoster-virusinfektioner komme på tale, dels af den primære infektion, dels ved recidiverende infektioner, mens papillomatøse hyperplasier ofte vil behandles kirurgisk (1). I denne artikel vil medicinsk behandling af herpes simplex- og varicella zoster-infektioner blive gennemgået.

EMNEORD

Herpes simplex;
Varicella zoster;
antiviral agents;
aciclovir

Infektionsmekanismer ved herpes simplex- og varicella zoster-virus

Herpes simplex-virus (HSV) og varicella zoster-virus (VZV) er begge DNA-virus, og fælles for dem er, at de efter den primære infektion etab-

lerer sig latent i de sensoriske nerveganglier i kroppen. Her kan de reaktiveres, hvorefter der kommer udbrud svarende til hud- eller slimhindeområder, der innerveres af de sensoriske grene fra gangliet. Begge virus anvender egne virale gener og gener fra den inficerede epitelcelle i deres replikation, hvor den herpesvirus-specifikke thymidinkinase spiller en vigtig rolle i virus DNA-replikationen og er målet for flere antivirale præparater (3).

Herpes simplex-virus

HSV findes i to hovedtyper, human herpes simplex-virus 1 (HHV-1) og -2 (HHV-2), hvor HHV-1 primært forårsager orale infektioner og HHV-2 genitale infektioner. HSV smitter ved fysisk kontakt især i vesikelstadiet, men kan overleve udenfor kroppen i flere timer (4). Omkring 40-årsalderen har de fleste danskere været i kontakt med HHV-1 og er således seropositive, mens omkring 1/3 er seropositive for HHV-2 (5). Det viser sig, at der løbende frigives virus i spytet hos seropositive, hvilket udvider smittespredningen (6).

Klinik

Omkring 20 % af befolkningen oplever recidiverende herpes labialis, men kun omkring 10 % har haft symptomer i forbindelse med den primære infektion: primær herpetisk gingivostomatitis. Det er oftest børn og unge, der oplever primær herpetisk gingivostomatitis, der er stærkt smertevoldende ofte med spisebesvær til følge, og hvor almentilstanden kan være påvirket (1,3). Klinik manifesterer infektionen sig ofte på gingiva, men hele mundslimhinden kan afficeres, og oftest ses der læsioner i flere regioner samtidigt. Efter 2-6 dages inkubationstid fremkommer der talrige små runde velafgrænsede vesikler, der kan forekomme i klaser, hvor der tilkommer flere i løbet af de følgende dage. Vesiklerne brister efter et døgn tid og efterlader runde fibrindækkede sår, der kan konfluere til større sår, ofte med en guirlandeformet sårgrænse (1). Ved de recidiverende former for herpes simplex-infektion i det orale og circumorale område ses herpes labialis og intraoral herpes simplex-læsioner. Herpes labialis manifesterer sig på prolabet og den circumorale hud, mens den intraorale herpes simplex-infektion oftest manifesterer sig på den keratiniserede slimhinde: gingiva, processus alveolaris og den hårde gane. Intraoral herpes simplex-infektioner er sjældne med en prævalens på 0,33 % (7). Som ved den primære infektion ses der små vesikler i klaser, der brister og konfluere til større sår med guirlandeformede sårgrænser. Recidiverende infektioner kan forudgås af prodromale symptomer som ændret følsomhed i området, smerte, svie, brændende og prikkende fornemmelse, hvilket kan anvendes til hurtig initiering af antiviral behandling (3). Soleksponering, stress og forudgående sygdom kan være udløsende faktorer (8). De recidiverende HSV-infektioner manifesterer sig i en enkelt og altid samme region, de påvirker ikke almentilstanden, er ikke forbundet med kraftige smerter, men herpes labialis kan være kosmetisk skæmmende (1,9). Efter 8-10 dage ses komplet opheling af læsionerne uden ardannelse (3). Såvel

patienter som tandlæger skal være opmærksomme på, at smitte kan overføres til andre områder, fx øje og hænder, hvorfor der skal tages forholdsregler i behandlingssituationen, som om muligt bør udsættes. Smitterisikoen er størst i vesikelstadiet, da væsken i vesiklerne indeholder virus.

Differentialdiagnostisk er det vigtigt at skelne intraorale herpes-læsioner fra stomatitis aphthosa. Modsat efter vil primær herpetisk gingivostomatitis være forbundet med stærke smerter og påvirket almentilstand. Specielt kan herpetiform stomatitis aphthosa være svær at skelne fra recidiverende intraoral herpes simplex-infektioner da de, som navnet antyder, ligner herpes-manifestationerne med multiple små ulcerationer, men altså ikke skyldes en herpesinfektion. Dog vil efter som regel afficere den ukeratiniserede slimhinde og dorsum linguae og have en karakteristisk rød halo omkring ulcerationerne. De aftøse ulcerationer forudgås ikke af vesikler og manifesterer sig ikke i samme region hver gang, som det er tilfældet for intraoral herpesinfektion. Diagnosen kan verificeres ved skrab og/eller podning fra området, som sendes til PCR-analyse for virus på mikrobiologisk laboratorium (1).

Alvorlige tilstande som erythema multiforme og Bells parese (idiopatisk lammelse af ansigtsmuskler pga. påvirkning af motoriske grene af nervus facialis) er blevet associeret med HHV-1 (10).

Herpes zoster

Primær infektion med VZV (også kaldet Human Herpes Virus-3 (HHV-3)) medfører skoldkopper. Smitte sker via respirationsvejene eller direkte kontakt med virusholdige blærer, hvorefter virus spredes til systemisk infektion via blodet. Skoldkopper ses hyppigst hos børn, der ofte har et relativt mildt forløb, mens skoldkopper hos unge, voksne og immunsupprimerede kan være kompliceret og behandlingskrævende (1). Reaktivering af VZV medfører helvedesild, som er forbundet med stærke neuralgiforme smerter (11,12). Det er hyppigst ældre eller immunsupprimerede, der får helvedesild, og op til 40 % oplever postherpetiske neuralgiforme smerter, der kan persistere i flere måneder, efter hudlæsionerne er lægt (12).

Klinik

Intraoral herpes zoster er sjældent med en prævalens omkring 0,01 % (7) og har et mere alvorligt og smerteforbundet sygdomsbillede end infektioner med HSV. Klinik kan hud og slimhindeområder være afficeret samtidigt, og især risiko for involvering af øjne bekymrer. Forandringerne begrænses til de inficerede nervegrenes innervationsområder, og kliniske manifestationer forudgås ofte af kraftige prodromale symptomer som brændende og/eller sviende smerter. Læsionerne er typisk unilaterale og respekterer midtlinjen med små velafgrænsede vesikler i klaser, der brister og efterlader konfluende sår (1). Hud og slimhindelæsioner er smertevoldende, og almentilstanden kan være påvirket (11). Der kan opstå osteomyelitis og osteonekrose af kæbeknoglen som følge af herpes zoster, hvil-

ket dog er meget sjældent (12). Prodromalsymptomerne kan være svære at skelne fra odontogene smerter, men kan anvendes til tidlig initiering af antiviralbehandling (13).

Midler mod herpes simplex og varicella zoster

De fleste antivirale midler virker ved enten at hæmme virusindtrængning i cellen eller ved at hæmme virus-specifikke enzymer (11).

De i denne artikel omtalte midler mod herpesvirus er enzyhmæmmere, der virker ved at hæmme virusreplikationen via den herpesvirus-specifikke thymidinkinase.

Aciclovir

Aciclovir er en guaninnukleosidanalogue, der virker via herpesvirus-DNA-polymerase, så virusreplikationen går i stå. Aciclovir virker specifikt på HSV- og VZV-inficerede celler, da aciclovir fosforyleres af herpesvirus-specifik thymidinkinase til aciclovirmonofosfat, som efterfølgende omdannes til det aktive stof aciclovirtrifosfat, der i stedet for guanin inkorporeres i virus-DNA, hvorved virusreplikationen stoppes. I normale celler omdannes aciclovir kun i ringe grad til den aktive forbindelse, hvorfor aciclovir er meget lidt toksisk for humane celler (14).

Aciclovir har gennem mange år været hjørnестenen i behandling og profylakse af primære eller recidiverende infektioner med HSV eller VZV. Aciclovir findes både i lokale (dermale cremer og øjensalver) og i systemiske (orale og intravenøse) formuleringer, og indikationerne dækker fra infektioner i hud og slimhinder til systemiske manifestationer af HSV og VZV (15).

Valaciclovir

Valaciclovir er et *prodrug* af aciclovir, som efter absorption hurtigt omdannes til aciclovir ved intestinal og hepatisk first-pass metabolisme. Valaciclovir absorberes betydeligt bedre fra mave-tarm-kanalen end aciclovir (65 % vs. 15-20 %) (14).

Penciclovir og famciclovir

Penciclovir er i lighed med aciclovir en guaninnukleosidanalogue, hvis omdannelse til det aktive stof kræver tilstedeværelse af herpesvirus-specifik thymidinkinase. Penciclovir absorberes i meget ringe grad fra mave-tarm-kanalen og findes derfor kun som creme til lokalbehandling. Famciclovir er et *prodrug* af penciclovir, som i modsætning til penciclovir, absorberes godt fra mave-tarm-kanalen og findes derfor som tabletter til oral administration og systemisk behandling (14,16).

Bivirkninger

Ved systemisk behandling oplever 1-10 % "almindelige bivirkninger" som hovedpine, svimmelhed, kvalme, opkastninger, abdominalsmerter, diarré, træthed og/eller feber. Mere alvorlige bivirkninger er "meget sjældne" (< 0,1 %) og inkluderer midlertidig nyrefunktionsnedsættelse, hepatitis og kramper (16-18). For lokalt administrerede midler ses udelukkende lokale og milde bivirkninger grundet minimal systemisk absorption (17,19).

Interaktioner

Antivirale midler har kun få klinisk relevante interaktioner med andre lægemidler. Ved ordination af antivirale lægemidler skal tandlægen, som ved andre ordinationer, orientere sig om mulige interaktioner. Information kan findes på Medicin.dk og ved opslag på www.interaktionsdatabasen.dk. De systemiske antivirale midler udskilles via nyrerne ved aktiv tubulær renal udskillelse. Alle lægemidler, som gives samtidig og udskilles renalt, kan muligvis øge koncentrationen af de antivirale midler i plasma (indirekte dosisøgning). Dermed kan der være øget risiko for bivirkninger, hvilket patienten bør observeres for, såfremt stofferne administreres samtidigt (20).

Famciclovir kræver aldehydoxidase for at kunne metaboliseres til den aktive metabolit, penciclovir. Raloxifen (selektiv østrogenreceptormodulator, middel mod osteoporose) er en potent hæmmer af dette enzym *in vitro*. Samtidig indgift af raloxifen kan formentlig påvirke dannelsen af penciclovir og dermed effekten af famciclovir. Hvis raloxifen gives samtidig med famciclovir, bør den kliniske effekt af den antivirale behandling derfor overvåges (16).

Kontraindikationer og forsigtighedsregler

Overfølsomhed for de aktive stoffer eller for et eller flere af hjælpestofferne i de antivirale midler, er kontraindikation for brug af disse lægemidler (16-19).

Aciclovir- og penciclovircremerne til lokal behandling må kun anvendes til sår på læber og i ansigtet. De må ikke anvendes til applikation på slimhinder (fx øjne, munden, næsen eller kønsorganer) (17,19).

Særlige patientgrupper

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af systemisk aciclovir, valaciclovir eller famciclovir til patienter med nedsat nyrefunktion, da de antivirale midler udskilles gennem nyrerne. Dosis skal reduceres hos ældre med nedsat nyrefunktion og hos andre personer med alvorligt nedsat nyrefunktion. Dosisanbefalinger for patienter med nyrefunktionsnedsættelse kan findes i de relevante lægemidlers produktresuméer. Der skal endvidere udvises forsigtighed, når systemiske antivirale midler administreres sammen med potentielt nefrotoksiske lægemidler (16-18).

Patienter med nedsat leverfunktion

For de antivirale midler er dosisjustering ikke nødvendig ved let til moderat leverinsufficiens. Der er ingen tilgængelige data for patienter med alvorlig leverinsufficiens (16-18). Omdannelse af famciclovir til den aktive metabolit penciclovir sker via leverenzymet aldehydoxidase, og ved svært nedsat leverfunktion er omdannelsen muligvis nedsat, hvilket kan resultere i lavere penciclovirkoncentration i plasma og dermed nedsat effekt af famciclovir. Generelt skal tandlægen være opmærksom på, at kroniske alkoholikere har risiko for at udvikle levercirrose, der



sammen med stort alkoholindtag kan medføre ændret lægemiddelomsætning (21). Patientens læge kan konsulteres, hvis der opstår tvivl.

Graviditet og amning

Brugen af antivirale midler under graviditet og amning bør kun anvendes, når de potentielle fordele af behandlingen opvejer mulige ukendte risici. Eventuel behandling bør drøftes med læge/obstetiker. Ved nødvendig systemisk behandling af gravide med antivirale midler bør aciclovir vælges, da der foreligger flest data for eksponerede gravide behandlet med dette lægemiddel. Der er ikke set sammenhæng mellem brug af aciclovir under graviditeten og bivirkninger eller misdannelser hos fostre eller nyfødte. Derimod kan en alvorlig HSV-infektion, som ikke behandles, udgøre en risiko for moder og foster (22,23).

Ved lokalbehandling af gravide og ammende med aciclovir og penciclovircreme er risikoen for skadelig effekt hos fosteret/det ammede barn usandsynlig, da den systemiske absorption efter lokal applikation er yderst ringe (22,23).

Evidensbaseret behandling af herpesinfektioner

For at sikre at den bedst mulige profylakse og behandling er tilgængelig for patienterne, laves der jævnligt systematiske reviews, hvor data fra relevante forskningsforsøg analyseres samlet, optimalt i meta-analyser, for at behandlerne derved kan være opdaterede og behandle evidensbaseret. Cochrane Collaboration og tidsskriftet Clinical Evidence publicerer systematiske reviews af randomiserede, kontrollerede studier med fokus på evidensbaseret viden (24,25). Clinical Evidence vurderer tillige graden af bevisbyrden som værende høj-, moderat-, lav- og meget-lav-kvalitetsevidens for, at klinikerne har en fornemmelse af, hvor substantiel evidensen er, hvilket baseres på relativt kompliceret vurdering af kvaliteten af de bagvedliggende data og de statistiske analyser (26). Internationale fagtidsskrifter publicerer jævnligt systematiske reviews omhandlende forebyggelse og behandling indenfor tidsskriftets fagområde (10,27).

Behandlingsmålene for manifesterede HSV- og VZV-infektioner er overordnede kliniske parametre som symptomvarighed og -sværhedsgrad, antal og størrelse af læsioner og helingstiden.

Profylaksemålene for forebyggelse af læsioner er antal personer med, hyppighed af og interval mellem recidiverende udbrud. Ofte vil kun enkelte af målene kunne vurderes i meta-analyserne pga. forskelle i forsøgsdesign (fx kliniske registreringer og behandlingsdosis og -interval).

Ydermere kan der også være nationale retningslinjer, og i 2007 publicerede det danske Institut for Rationel Farmakoterapi, anbefalinger omhandlende valg af antivirale midler til behandling af HSV- og VZV-infektioner (28).

Behandling af primær herpetisk gingivostomatitis

I 2008 blev der publiceret et systematisk Cochrane-review om-

KLINISK RELEVANS

I sin praksis møder tandlægen ofte virusinfektioner og kan i få tilfælde behandle disse medicinsk. Det drejer sig om infektioner med herpes simplex-virus (HSV) og

varicella zoster-virus (VZV). Hurtig og korrekt diagnostik er påkrævet, for at det bedst mulige behandlingsresultat kan opnås.

handlende aciclovirbehandling af primær herpetisk gingivostomatitis hos børn, men kun to mindre studier opfyldte kriterierne for at indgå i reviewet (24). Det blev konkluderet, at der var svag evidens for, at aciclovirbehandling mere effektivt end placebo reducerede antallet af orale læsioner, udviklingen af ekstraorale læsioner og reducerede antallet af børn med spise-/drikkeproblemer og behov for indlæggelse pga. væskemangel (24). For de to samme studier blev evidensen for, at oral aciclovir marginalt reducerede smertevarigheden og helingstiden ved primær gingivostomatitis vurderet som værende meget-lav-kvalitetsevidens i en meta-analyse i Clinical Evidence (25). Således er der begrænset evidens for behandling af primær herpetisk gingivostomatitis, og sunde og raske individer vil ofte ikke have behov for antiviral behandling (10). Beslutter man alligevel at behandle, skal behandlingen initieres tidligst muligt i sygdomsforløbet, da alle de antivirale midler til behandling af herpesinfektioner kun har virkning under virusreplikationen (15). Børn behandles med aciclovir oral suspension 200 mg x 5 i 5 dage. Valaciclovir og famciclovir har større biotilgængelighed end aciclovir og er førstevalg ved herpetisk gingivostomatitis hos voksne. Der kan være stor forskel på prisen på de antivirale midler (Tabel 1). Valaciclovir og famciclovir er ikke godkendt til små børn (16,18)(Tabel 1).

Behandling af recidiverende HSV-1 infektion

Lokalbehandling af herpes labialis

Der er ikke evidens for, at lokalbehandling med aciclovir reducerer den gennemsnitlige smertevarighed, hvorimod der er moderat-kvalitetsevidens for, at lokalbehandling med penciclovir reducerer median smertevarigheden. Der er moderat-kvalitetsevidens for, at begge reducerer helingstiden marginalt (25). Lokalt appliceret aciclovir har en lav lokal biotilgængelighed og penetrerer kun huden i ringe grad. Penetration gennem stratum corneum samt timingen af den påbegyndte antivirale terapi er formentlig begrænsede faktorer i forhold til effekten af aciclovir. Hyppig doseringsfrekvens kan muligvis overvinde den suboptimale penetration af stratum corneum (Tabel 1) (15).

I modsætning til aciclovir er der formentlig også klinisk effekt af penciclovir ved applikation i de sene stadier af sygdoms-

Indikation for og dosering af antivirale midler

	Herpes labialis	Recidiverende herpes simplex	Profylakse mod recidiverende HSV- infektion	Herpetisk gingivostomatitis	Herpes zoster	Pris pr. enhed**
	Lokale midler			Systemiske midler		
Aciclovir		800-1.000 mg dgl. (fordelt på 5 doser i 5 dage)	800 mg dgl. (fordelt på 2-4 doser i risiko-perioden)	Anvendes normalt ikke*	4.000 mg dgl. (fordelt på 5 doser i 7 dage)	2 kr. pr. 400 mg
Aciclovir, oral suspension				1.000 mg dgl. (fordelt på 5 doser i 5 dage)	4.000 mg dgl (fordelt på 5 doser i 5 dage)	4 kr. pr. 80 mg/ml
Aciclovir, creme 5 %	Appliceres 5 x dgl. i 5-10 dage					5 kr. pr. g
Valaciclovir (aciclovir prodrug)		4.000 mg dgl. (fordelt på 2 doser i 1 dag)	1.000 mg dgl. (fordelt på 2 doser i 3-10 dage)	2.000-3.000 mg dgl. (fordelt på 2-3 doser i 3 dage)	3.000 mg dgl. (fordelt på 3 doser i 7 dage)	4 kr. pr 500 mg
Penciclovir, creme 1 %	Appliceres hver 2. time i vågne timer i 4 dage					Uden fast pris
Famciclovir (Penciclovir prodrug)				1.000 mg dgl. (fordelt på 2 doser)	1.500 mg. dgl. (fordelt på 3 doser i 7 dage)	53 kr. pr. 500 mg

Tablet 1. Antiviral behandling af herpesinfektioner i circumorale og orale områder hos voksne immunkompetente personer med normal lever- og nyrefunktion. Fælles for antiviralbehandlingen er, at den skal initieres hurtigst muligt, da den retter sig mod virus-replikationen (15-19).

Tablet 1. Antiviral treatment of herpetic infections of the oral and circum oral area in immune competent adults with normal liver and kidney function. Antiviral treatment must be initiated as fast as possible as it targets virus replication (15-19).

* Pga. lavere biotilgængelighed end valaciclovir og famciclovir. For børn og særlige patientgrupper gælder andre doseringer se www.promedicin.dk eller produktresuméet.

** Pris pr. enhed: billigste synonyme præparat angivet i afrundede kroner pr. tablet, milliliter (ml) eller gram (g) med angivelse af koncentrationen (mg: milligram) fra www.medicinpriser.dk 13-03-2013. Aktuelle priser og doseringsvejledninger kan findes på www.medicinpriser.dk og www.pro.medicin.dk.

udviklingen (dvs. når der er udviklet vesikler), men dette er ikke evidensvurderet, og den bagvedliggende mekanisme mangler at blive klarlagt (15,29). Aciclovir 5 % creme og penciclovir 1 % anbefales begge som lokalbehandling af Institut for Rationel Farmakoterapi, dog med et vist forbehold på grund af den begrænsede absolutte effekt og herpes labialis' spontane heling (28).

Behandling med semipermeabelt hydrocolloid-plaster uden antiviralt middel er ikke blevet evidensvurderet, da der ikke foreligger mange undersøgelser herom. Et multicenterstudie undersøgte semipermeabelt hydrocolloid-plaster ift. aciclovir 2 % creme og fandt ingen statistisk forskel i helingstiden ved de to behandlinger (30).

Systemisk behandling af herpes labialis og intraoral herpesinfektion

Systemisk aciclovir, famciclovir og valaciclovir kan muligvis reducere symptomvarighed og helingstiden af herpes labialis, hvis behandlingen startes tidligt i sygdomsforløbet (meget-

lav-kvalitetsevidens) (25). Aciclovir, famciclovir og valaciclovir anbefales alle på lige fod af Institut for Rationel Farmakoterapi til behandling af herpes simplex-infektioner (28). Igen skal behandleren være opmærksom på, at der kan være store prisforskelle mellem de antivirale midler. Optimal timing og dosering af behandlingen er endnu ikke afklaret, men grundet den hurtige udvikling af vesikler (< 12 t) og det hurtige fald i påviseligt virus efter 48 timer bør empirisk behandling startes indenfor de første timer efter symptomdebut. Der er ikke udført studier, som sammenligner tidlig vs. sen behandlingsstart (10).

Der findes ingen studier, som direkte sammenligner de forskellige orale antivirale midler (15). Evidens og retningslinjer for behandling af intraorale HSV-infektioner findes ikke. Dette skyldes formentlig læsionernes sjældenhed, deres ofte milde forløb og spontane opheling. Således baseres behandling af intraoral HSV-infektioner i publicerede caseserier på behandling af enten genital HSV-infektion eller herpes labialis (9,31) (Tabel 1).

Profylakse af immunkompetente patienter

UV-eksponering aktiverer herpes labiales hos nogle patienter, og således er eksperimentel UV-eksponering anvendt til vurdering af antiviral profylakse hos disse patienter. Der er meget-lav-kvalitetsevidens for, at UV-solfaktor-profylakse reducerer antal patienter, der får udbrud ved soleksponering bedre end placebo (25).

Der er lav-kvalitetsevidens for, at systemisk aciclovir- og famciclovirprofylakse reducerer hhv. symptomvarigheden og helingstiden af herpes labialis ved solinduceret herpes labialis bedre end placebo. Der er meget-lav-kvalitetsevidens for, at systemisk aciclovirprofylakse kan reducere udbrudshyppigheden, og at valaciclovirprofylakse reducerer antallet, der oplever udbrud, og øger intervallet af recidiv af herpes labialis ift. placebo. Famciclovirprofylakse er derimod ikke bedre end placebo til at reducere antal læsioner (25). En meta-analyse viste, at den relative risiko for at udvikle herpes labialis-udbrud ved systemisk profylaktisk behandling med aciclovir 800 mg eller 1000 mg om dagen i 3-4 måneder eller 7 dage til 12 timer før UV-eksponering var reduceret (risiko ratio 0,68) ift. placebo, men dette resultat er forbundet med betydelig statistisk heterogenitet (8).

Således er der begrænset evidens for, at oral aciclovir og valaciclovir kan anvendes profylaktisk ved recidiverende herpesinfektioner hos immunkompetente patienter, hvorfor profylaktisk anvendelse af aciclovir og valaciclovir kan være klinisk relevant. Optimal dosering og timing af profylaktisk behandling med aciclovir eller valaciclovir er endnu ikke endeligt klarlagt (15,25). Hos patienter, der oplever recidiverende herpes labialis udløst af tandindgreb, er profylaktisk behandling med oral aciclovir blevet foreslået i doseringen 400 mg 2 gange dagligt (17,32) eller 200 mg 4 gange dagligt (17). Behandlingen skal startes 24 timer før det planlagte indgreb (32). Overordnet afhænger varigheden af den profylaktiske behandling af, hvor længe patienten vurderes at være i risiko (17).

Der er ikke fundet evidens for, at profylakse med lokale aciclovir 5 % creme er bedre end placebo til forebyggelse af herpes labialis (8,25).

Profylakse af immunkompromitterede patienter

Immunkompromitterede patienter, fx patienter med HIV eller kræftpatienter i kemoterapi med recidiverende HHV-1 infektioner, kan have mere atypiske infektioner, som ofte er mere udbredte og smertevoldende end hos immunkompetente individer (33,34). Internationale reviews anbefaler antiviral profylakse af HSV-positive patienter med hæmatologiske kræftlidelser og hoved-hals-kræftpatienter, der modtager kemoterapi (34). Oral aciclovir og valaciclovir er sidestillede til profylakse og behandling af recidiverende herpesinfektioner hos disse patienter (34). HIV-positive patienter med lavt CD4-T-celle-tal behandles systemisk med aciclovir (33). Generelt skal svært immunkompromitterede patienter opfordres til at rådføre sig med læge om behandling af infektion (16,17).

Systemisk behandling af herpes zoster

Systemisk behandling af herpes zoster skal initieres hurtigst muligt og helst inden for 48-72 timer efter symptomdebut. Herved opnås det bedste behandlingsresultat dvs. reduktion af akutte smerter og almen påvirkning, mindske læsionsudvikling og sygdomsvarighed samt reducere risikoen for komplikationer og post-herpetiske neuralgiforme smerter. I et nyere review konkluderes det, at oral aciclovir (800 mg x 5 doser i 7 dage) er effektivt til behandling af herpes zoster, men at valaciclovir (1.000 mg x 3 dagligt i 7 dage) er mere effektivt til behandling af de akutte smerter samt post-herpetiske smerter og føleforstyrrelser (11). Et Cochrane-review fra 2009 konkluderede dog, at antiviral behandling ikke mindskede incidensen af postherpetisk neuralgi efter fire og seks måneder efter udbruddet bedre end placebo (35).

Til behandling af herpes zoster er de systemiske præparater aciclovir, famciclovir og valaciclovir anbefalet på samme niveau af Institut for Rationel Farmakoterapi, da der ikke er fundet konsistente forskelle i effekt og bivirkninger, hvorfor evt. prisforskelle må medtages i behandlingsovervejelserne (28). Behandling af herpes zoster varetages i reglen af patientens læge. Tandlæger kan initiere antiviral behandling i tilfælde af intraoral herpes zoster, og hvor ansigtsnerverne er involveret, da behandling skal startes hurtigst muligt (Tabel 1). Dog skal tandlægen være opmærksom på, at når der ses læsioner på apex nasi, er den oftalmiske gren fra trigeminusnerven involveret, tydende på, at tilstanden er kompliceret med zoster optalmicus, og patienten skal henvises akut til og behandles af øjenlæge pga. risiko for corneaskade. Desuden bør patienter med zoster optalmicus henvises til øre-næse-hals-specialist, da tilstanden kan føre til facialispærese (10). Patienter med kompliceret herpes zoster, dvs. patienter med visceral indvirkning, oftalmisk herpes, dissemineret zoster, motoriske neuropatier, encefalitis og cerebrovaskulære komplikationer, bør modtage intravenøs antiviral behandling, hvilket er en specialitopgave (10,17).

Opsummering af antiviral behandling af HSV- og VZV-infektioner

Det vil altid være en klinisk vurdering af det enkelte patienttilfælde, om behandlingen skal initieres eller ej. Generelt opnås det bedste behandlingsresultat, des tidligere i sygdomsperioden den antivirale behandling påbegyndes.

Antiviral behandling af primær herpetisk gingivostomatitis

Det er oftest børn og unge, der oplever primær herpetisk gingivostomatitis, hvilket kan være forbundet med kraftige symptomer. Kun få studier har demonstreret effekt af antivirale midler til behandling af primær herpetisk gingivostomatitis. Fokus bør være på, at barnet indtager tilstrækkelig væske og næring under sygdomsperioden. Immunkompetente individer har generelt ikke brug for behandling, men vælger man at behandle, behandles børn med oral aciclovir-suspension og voksne med oral valaciclovir eller famciclovir. Se Tabel 1 for dosering. →

Antiviral behandling af herpes simplex-infektioner

Lokal behandling af herpes labialis

Behandlingsmålene er at symptomlindre, reducere læsioner og undgå sekundærinfektion. Ydermere klager en del patienter over, at herpes labialis er et kosmetisk problem. Overordnet er dokumentationen af effekten af lokal antiviral behandling minimal, og hos immunkompetente patienter vil der ske spontan opheling uden behandling. Hvis lokalbehandlingen startes i prodromalfasen, kan den muligvis reducere ubehaget og vesikelforekomsten marginalt. Aciclovir- og penciclovir-creme er begge anbefalet til behandling med forbehold på grund af den begrænsede absolutte effekt og spontan heling af læsionerne. Hvis prodromalfasen er overskredet, og der er udviklet vesikler, er der, i modsætning til aciclovir, formentlig klinisk effekt af penciclovir – også i de sene stadier af sygdomsudviklingen. Patienten kan med fordel have lokalbehandlingen tilgængelig, så behandling hurtigt kan initieres.

Systemisk behandling

Der er svag evidens for, at behandling med systemisk aciclovir, famciclovir og valciclovir reducerer symptomvarigheden og helingstiden ved herpes labialis. Behandling af recidiverende intraoral herpes-infektion er den samme som systemisk behandling af herpes labialis. Recidiverende oral herpes under graviditet bør så vidt muligt ikke behandles systemisk, men ved primærinfektion under graviditet anbefales systemisk behandling, hvilket i lighed med behandling af immunkompromitterede patienter er en speciallistopgave.

Profylaktisk behandling

Forebyggende behandling med systemisk aciclovir og valciclovir kan være til hjælp for patienter med hyppigt recidiv af HSV-infektion, da der er svag evidens for reduktion af antal

patienter, der får recidiv og øger intervallet mellem disse. Forebyggende behandling kan ligeledes være indiceret til patienter, hvor tandindgreb erfaringsmæssigt trigger herpesudbrud. Behandlingen skal startes 24 timer før det planlagte indgreb. Se Tabel 1 for dosering.

Herpes zoster

Behandlingsmålene er at lindre patienternes gener og smerter, fremskynde ophelingen og forebygge udvikling af postherpetisk neuralgi. De systemiske præparater aciclovir, famciclovir og valaciclovir anbefales på samme niveau, da der ikke er fundet konsistente forskelle i effekt eller bivirkninger. Behandlingen har kun effekt, hvis den indledes indenfor 2-3 dage efter symptomdebut (mens der stadig er friske vesikler). Behandlingen gives i højere doser og i længere tid end ved HSV-infektion (Tabel 1). Tandlægen kan blive involveret, når udbruddet involverer munden og ansigtet, men varetages i reglen af patientens læge eller speciallæge, hvor kompliceret herpes zoster behandles med intravenøs antiviral behandling, hvilket er en speciallistopgave.

Konklusion

De virale infektioner, som tandlægen kan komme til at stå overfor at skulle behandle i tandlægepraksis, er typisk HSV- og VZV-infektioner. Det drejer sig først og fremmest om lokal- og systemisk behandling af herpes labialis, og mindre hyppigt også intraorale herpeslæsioner, primær herpetisk gingivostomatitis og herpes zoster. Fælles for behandling af alle vesikulære herpesinfektioner er, at behandlingen skal initieres hurtigst muligt efter symptomdebut for at opnå det bedst mulige behandlingsrespons.

Supplerende anbefalet læsning: Prætorius F. Orale virusinfektioner. Tandlægebladet 2002;106:464-76.

ABSTRACT (ENGLISH)

Use of antiviral agents in dental practice

This paper covers the assessment of infections with Herpes simplex virus (HSV) and Varicella zoster virus (VZV); clinical presentation of the infections in the oral area and the differential diagnostic considerations. The antiviral drugs available in Denmark, their mode of action, treatment indications and dosage, and special

warnings and precautions for use are presented together with a short review of the evidence based treatment of primary herpetic gingivostomatitis, recurrent herpes labialis and intraoral Herpes simplex infection and herpes zoster.

Litteratur

1. Prætorius F. Orale virusinfektioner. Tandlægebladet 2002;106:464-76.
2. Syrjänen S, Lodi G, von B I et al. Human papillomavirus in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. Oral Dis 2011;17 (Supp 1):S58-72.
3. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. Lancet 2001;357:1513-8.
4. Bardell D. Survival of herpes simplex virus type 1 in saliva and tap water contaminating some common objects. Microbios 1993;74:81-7.
5. Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. J Infect Dis 2002;186 (Supp 1):S3-28.
6. Miller CS, Danaher RJ. Asymptomatic shedding of herpes simplex virus (HSV) in the oral cavity. Oral

- Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;105:43-50.
7. Axéll T. A revalence study of oral mucosal lesions in an adult swedish population. *Odontol Revy Suppl* 1976;36:1-103.
 8. Rahimi H, Mara T, Costella J et al. Effectiveness of antiviral agents for the prevention of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2012;113:618-27.
 9. Eisen D. The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 immunocompetent patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:432-7.
 10. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med* 2008;37:107-21.
 11. Mustafa MB, Arduino PG, Porter SR. Varicella zoster virus: review of its management. *J Oral Pathol Med* 2009;38:673-88.
 12. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ et al. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin* 2008;26:675-97.
 13. Fristad I, Bårdsen A, Knudsen GC et al. Prodromal herpes zoster – a diagnostic challenge in endodontics. *Int Endod J* 2002;35:1012-6.
 14. Kampmann JP, Brøsen K, Simonsen U et al. Basal og klinisk farmakologi. 4th ed. København: FADL's forlag A/S, 2010;625-31.
 15. Arduino PG, Porter SR. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management. *Oral Dis* 2006;12:254-70.
 16. SUNDHEDSSTYRELSEN. Produktresumeeet. Famciclovir. (Set 2012 august). Tilgængelig fra: URL: <http://www.produktresumee.dk>
 17. SUNDHEDSSTYRELSEN. Produktresumeeet. Acyclovir (Set 2012 august). Tilgængelig fra: URL: <http://www.produktresumee.dk>
 18. SUNDHEDSSTYRELSEN. Produktresumeeet. Valaciclovir (set 2012 august). Tilgængelig fra: URL: <http://www.produktresumee.dk>
 19. SUNDHEDSSTYRELSEN. Produktresumeeet. Vectavir (Set 2012 august). Tilgængelig fra: URL: <http://www.produktresumee.dk>
 20. MICROMEDEX SOLUTIONS. Micromedex® Healthcare Series. (Set 2013 maj). Tilgængelig fra: URL: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
 21. Kampmann JP, Brøsen K, Simonsen U. Basal og klinisk farmakologi. 4th ed. København: FADL's forlag A/S, 2010;747-54,793-801.
 22. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 9th ed. Lippincott: Williams and Wilkins, 2011.
 23. JANUSINFO. Stockholms Läns Landsting. (Set august 2012). Tilgængelig fra: URL: <http://www.janusinfo.se>
 24. Nasser M, Fedorowicz Z, Khoshnevisan MH et al. Acyclovir for treating primary herpetic gingivostomatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD006700.
 25. Worrall G. Herpes labialis. *Clin Evid (Online)* 2009;09:1704.
 26. CLINICAL EVIDENCE. <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665072.html>
 27. Woo SB, Challacombe SJ. Management of recurrent oral herpes simplex infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103 (Supp):S12-8.
 28. INSTITUT FOR RATIONEL FARMAKOTERAPI. ATC-gruppe J05 – Antivirale midler. Rekommandationer med ækvieffektive doser. (Set 2013 maj). Tilgængelig fra: URL: http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnoter/infektionssygdomme/atc-gruppe_j05_-_antivirale_midler.htm
 29. Lin L, Chen XS, Cui PG et al. Topical application of penciclovir cream for the treatment of herpes simplex facialis/labialis: a randomized, double-blind, multicentre, aciclovir-controlled trial. *J Dermatolog Treat* 2002;13:67-72.
 30. Karlsmark T, Goodman JJ, Drouault Y et al. Randomized clinical study comparing Compeed cold sore patch to acyclovir cream 5% in the treatment of herpes simplex labialis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1184-92.
 31. Tovar S, Parlatescu I, Tovar M et al. Recurrent intraoral HSV-1 infection: A retrospective study of 58 immunocompetent patients from Eastern Europe. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:e163-9.
 32. Raborn GW, Grace MG. Recurrent herpes simplex labialis: selected therapeutic options. *J Can Dent Assoc* 2003;69:498-503.
 33. Baccaglioni L, Atkinson JC, Patton LL et al. Management of oral lesions in HIV-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103 (Supp):S50-23.
 34. Elad S, Zadik Y, Hewson I et al. A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpesviridae. *Support Care Cancer* 2010;18:993-1006.
 35. Li Q, Chen N, Yang J et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD006866.