

ACTUALITĂȚI ÎN MANAGEMENTUL BOLNAVULUI CU VARICELĂ ȘI HERPES ZOSTER

Victoria Aramă*, Alina Adriana Iancu**, Sanda Corneliu***, Ingrid Linzmeier****, Violeta Molagic*****

REZUMAT

În ultimele decenii s-au observat unele modificări în epidemiologia infecției cu virus varicelo-zosterian: deplasarea vârfului de morbiditate prin varicelă de la copilul mic către adolescent și adult, cu creșterea riscului de forme clinice severe și complicate; creșterea incidenței herpesului zoster și a nevralgiei postherpetice datorită fenomenului de îmbătrânire a populației și a creșterii numărului de pacienți imunodeprimați.

Aceste modificări epidemiologice au condus la efectuarea unor modificări în managementul bolnavului cu varicelă și herpes zoster, care în linii mari constau în extinderea indicațiilor terapiei antivirale și a vaccinării anti-VZV.

Cuvinte cheie: varicelă, herpes zoster, acyclovir, vaccin anti-varicelic.

Virusul varicelo-zosterian (VZV) este un alfa-herpesvirus uman, ubicuitar, care produce în copilărie primoinfecția, cunoscută sub numele de varicelă (V) sau "vărsat de vânt". În marea majoritate a cazurilor varicela este o boală benignă și autolimitantă. La nou-născuți, adolescenți, adulți, gravide și imunodeprimați V poate fi urmată de complicații severe (pneumonii, hepatite, encefalite), deseori mortale. În ultimele decenii s-a remarcat o deplasare a vârfului de morbiditate prin V de la copilul mic către adolescent și adult, fapt care presupune creșterea riscului de forme severe și complicate de V precum și a mortalității prin V. Această nouă tendință epidemiologică a condus la modificarea managementului bolnavului cu V.

După vindecarea varicelei, VZV rămâne în stare latentă la nivelul ganglionilor senzitivi. La vârstnici și în condițiile de imunodepresie VZV se poate reactiva și produce herpesul zoster (HZ). La persoanele imunocompetente, incidența anuală a reactivărilor VZV crește semnificativ cu vârsta, iar HZ îmbracă de obicei forme benigne, care evoluează către vindecare în câteva săptămâni. La pacienții imunodeprimați crește considerabil riscul de reactivare a VZV, iar HZ îmbracă forme severe, diseminate, cu afectări multiviscerale și cu evoluție prelungită sau multirecidivantă. Recent, VZV a fost implicat în etiologia necrozei retiniene rapid progresive, care evoluează de obicei către cecitate bilaterală.

Durerea din HZ poate persista luni sau ani de zile după vindecarea cutanată, purtând numele de nevralgie postherpetică (PHN). Frecvența ei crește semnificativ odată cu vârsta pacientului. Progresele înregistrate în ultimii ani în

ABSTRACT

Actualities in management of Varicella - Zoster virus patient

In the last decades there have been changes in the epidemiology of VZV (Varicella - Zoster virus) infections. The morbidity peak of Varicella has moved from the small children to the adolescent and adult, with higher risk of severe and complicated clinical forms. The incidence of Herpes-Zoster and PHN has grown due to the ageing of the population and the increased number of suppressed patients.

These epidemiologic changes led to a different management of the Varicella and Herpes-Zoster patient, that is promoting a larger acceptance of the antiviral therapy and anti-VZV vaccination.

Keywords: Varicella, Herpes-Zoster, Acyclovir, anti-Varicella vaccine.

descifrarea mecanismelor NPH au condus la modificarea managementului bolnavului cu HZ.

2. Managementul bolnavului imunocompetent cu varicelă

2.1. Tratamentul antiviral

Studiile clinice prospective, placebo-controlate, au demonstrat eficacitatea administrării orale a acyclovirului la persoanele imunocompetente (copii, adolescenți și adulți) cu varicelă^{1,4}.

a) *La copiii imunocompetenți cu vârste cuprinse între 2 și 12 ani*, administrarea orală de acyclovir 20 mg/kg corp, de 4 ori pe zi, timp de 4 zile, începând din prima zi de exantem determină o scurtare a perioadei febrile, o reducere a numărului total de leziuni cutanate, o sistare a apariției noilor leziuni după ziua a 3-a și o accelerare a vindecărilor cutanate comparativ cu placebo³.

b) *La adolescenți*, administrarea orală de acyclovir 800 mg, de 4 ori pe zi, timp de 5 zile, începând din prima zi de exantem a scurtat perioada febrilă și a redus perioada de apariție a noilor leziuni cutanate cu 0,5 zile.

c) *La adulți*, terapia orală precoce cu acyclovir 800 mg de 5 ori pe zi, timp de 7 zile a grăbit vindecarea leziunilor cutanate, a scăzut perioada febrilă cu 1,8 zile și a diminuat simptomele sistemice⁴.

Prin accelerarea vindecării leziunilor cutanate, tratamentul

*Victoria Aramă, medic primar, șef de lucrări, Institutul de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș", UMF "Carol Davila" București

**Alina Adriana Iancu - absolvent al Facultății de Medicină Generală, UMF "Carol Davila", București, 2001

***Sanda Corneliu - absolvent al Facultății de Medicină Generală, UMF "Carol Davila", București, 2001

****Ingrid Linzmeier, rezident Boli Infecțioase, anul II, Institutul de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș", București

*****Violeta Molagic - rezident Boli Infecțioase, anul V, Institutul de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș", București

cu acyclovir reduce contagiozitatea pacienților, fapt deosebit de important pentru prevenirea infecțiilor nozocomiale cu VZV, în cazul pacienților cu varicelă spitalizați.

Beneficiile terapiei antivirale la pacienții imunocompetenți cu V sunt reale, dar modeste, costul este ridicat, iar implicațiile pe termen lung ale acestui tratament sunt insuficient cunoscute.

Aceste studii nu au fost suficiente de ample, motiv pentru care incidența complicațiilor a fost probabil subevaluată, neputându-se evalua impactul terapiei antivirale asupra incidenței complicațiilor V.

Se pare însă că tratamentul cu acyclovir la imunocompetenți nu reduce incidența complicațiilor, nu modifică semnificativ transmiterea intrafamilială a bolii și nu reduce absenteismul școlar².

Modificând evoluția bolii, tratamentul antiviral riscă să reducă răspunsul imun anti-VZV al gazdei, fapt care ar face posibilă reinfectia sau reactivările frecvente ale VZV. Deși nu există dovezi în acest sens, această ipoteză nu poate fi complet îndepărtată, fiind necesare studii suplimentare pe termen lung.²

În plus costul tratamentului cu acyclovir variază în funcție de vârsta copilului între 180 și 540 de franci francezi, ceea ce va majora semnificativ costul medical direct al varicelei. Dacă se ține însă seama și de costul social al bolii (absenteismul părinților), tratamentul cu acyclovir ar putea fi rentabil¹.

Balfour⁵ a prezentat datele preliminare ale unui studiu "acyclovir versus placebo" efectuat asupra unui lot de 177 de copii și de adulți cu V. Beneficiul clinic maxim a fost obținut atunci când terapia cu acyclovir a fost inițiată în primele 24 de ore de la instalarea exantemului. În cazul copiilor și adolescenților, dar nu și al adulților s-au înregistrat îmbunătățiri semnificative ale evoluției clinice chiar și atunci când acyclovirul s-a administrat la 48 de ore după apariția exantemului.

The Committee on Infectious Disease of American Academy of Pediatrics (AAP) consideră că administrarea acyclovirului la copiii sănătoși nu aduce beneficii suficiente pentru a justifica administrarea de rutină a acestuia⁶. În schimb se consideră justificată utilizarea acyclovirului pentru copilul sub vârsta de 1 an, copilul peste 10 ani, copiii cu boli cronice cutanate sau pulmonare (eczeme, astm bronșic), copiii aflați sub tratament cronic cu aspirină sau corticoizi, pentru adolescenți și adulți, precum și pentru cazurile secundare de boală dintr-un focar epidemic⁶.

Valacyclovirul și famciclovirul par a avea eficiență egală cu acyclovirul în tratamentul V, dar până acum nu există studii prospective controlate-placebo care să confirme acest fapt.

Un studiu efectuat asupra unui focar familial de V a arătat că valacyclovirul este eficient în terapia V la adulți⁷. Sub tratament cu valacyclovir 1000 mg de 3 ori pe zi, timp de 5 zile, nici un caz secundar sau terțiar de V, nu a fost mai sever ca număr de leziuni sau simptome sistemice decât cazul primordial.

Administrarea intravenoasă a acyclovirului este rezervată pacienților cu risc crescut pentru forme severe de V și în cazul pneumoniei variceloase.

În concluzie, se poate spune că acyclovirul este singurul agent antiviral evaluat extensiv la copiii imunocompetenți cu V. Deoarece valacyclovirul și famciclovirul nu sunt disponibile în forme de administrare pediatrică, evaluarea acestora la copii este încă insuficientă. Rămân în continuare întrebări referitoare la sectarea pacienților și posologia optimă pentru

a obține un beneficiu maxim la copiii cu V.

Majoritatea clinicienilor consideră opțională terapia antivirală la copiii sănătoși cu V, în timp ce tratarea adolescenților și adulților este în mod clar recomandată datorită morbidității și mortalității ridicate asociate V la aceste grupe de vârstă. Un alt grup populațional la risc pentru formele severe de V, care necesită o atenție specială este reprezentat de femeile gravide.

2.2. Chimio-profilaxia post-expunere

Eficacitatea administrării profilactice a acyclovirului la copiii imunocompetenți susceptibili la V, după o expunere accidentală la infecție, a fost evaluată într-un număr redus de studii.

Administrarea orală de acyclovir 40 - 80 mg/kg/zi, timp de 7 zile, începută în ziua 7 - 9 post-expunere, a demonstrat prevenirea sau ameliorarea evoluției V la copilul susceptibil⁸. S-a observat că 20% din persoanele care au primit profilactic acyclovir nu au făcut seroconversia VZV, fie datorită absenței unei expuneri reale la VZV, fie datorită absenței răspunsului imun anti-VZV cauzată de sistarea replicării VZV de către acyclovir. Pacienții care primesc profilactic acyclovir trebuie urmăriți serologic.

Dacă pacienții susceptibili la V pot fi identificați în primele 5 zile după expunere, vaccinarea post-expunere este probabil mai eficientă decât administrarea profilactică a acyclovirului¹⁰. Sunt necesare date suplimentare pentru a stabili strategia cea mai eficientă și mai economică de profilaxie postexpunere, care să poată fi aplicată în practica curentă.

2.3. Vaccinarea anti-VZV

Vaccinul cu virus viu atenuat (vaccinul VZV-Oka) a fost descoperit și testat clinic în Japonia în 1974. Aceeași tulpină este folosită în mod curent și în USA unde, din 1995, se aplică vaccinarea sistematică a copiilor. Strategiile de vaccinare din Europa de Vest se adresează grupelor populaționale cu risc crescut pentru formele severe și complicate de V.

În ultimii 25 de ani, în USA și Japonia s-a acumulat multă experiență în folosirea vaccinului viu atenuat VZV-Oka. Acesta este bine tolerat și eficient la copiii sănătoși și este foarte util pentru adolescenții și adulții seronegativi VZV, care riscă să facă forme severe de boală. Vaccinul oferă o protecție pe termen lung contra formelor severe de V. Un studiu prospectiv realizat în USA a demonstrat că protecția durează cel mai puțin 10 ani după vaccinare¹¹, în timp ce studii similare japoneze au demonstrat că protecția poate persista până la 20 de ani¹². Rezultatele acestor studii ar putea fi influențate de un factor de eroare, reprezentat de faptul că ele s-au desfășurat în perioade în care tulpinile sălbatice de VZV încă mai circulau în populație, determinând imunizarea prin infecții subclinice cu aceste tulpini.

Efectele vaccinării asupra epidemiologiei varicelei

Deși protecția oferită de vaccin persistă până la 20 de ani, continuă să existe probleme deoarece protecția nu este definitivă.

Unii autori se opun vaccinării sistematice a copiilor. Ei susțin că aceasta va duce inevitabil la apariția unei cohorte de adulți, care după dispariția imunității postvaccinale devin susceptibili la a face forme severe de V. Acești autori consideră că vaccinul ar trebui rezervat adolescenților și adulților seronegativi VZV, precum și altor persoane cu risc crescut

pentru forme severe.

În pofida acestor păreri contradictorii, în USA, AAP și "Centers for Disease Control and Prevention" recomandă imunizarea de rutină a tuturor copiilor susceptibili¹³.

Se apreciază prin modele statistice matematice că și în condițiile scăderii circulației tulpinilor sălbatice de VZV, vaccinarea antivaricelică în masă va conduce la o diminuare semnificativă a frecvenței cazurilor severe de V atât la copii cât și la adulți¹³.

Un studiu serologic recent a demonstrat că tulpina vaccinală VZV-Oka se poate reactiva la subiecții vaccinați la care titrul anticorpilor anti-VZV a scăzut¹⁴. Reactivarea tulpinii VZV-Oka poate determina o formă ușoară de boală, varicella-like, care va induce o creștere substanțială a titrului de anticorpi anti-VZV, cu prelungirea perioadei de protecție postvaccinală. Nu există informații care să susțină că vaccinarea anti-varicelă la copii s-ar putea asocia cu o creștere a riscului de HZ.

Modul în care vaccinarea va influența epidemiologia V și HZ necesită o urmărire pe termen lung.

Strategii pentru creșterea eficienței vaccinării

Până acum, peste 10 milioane de copii americani au primit vaccinul VZV-Oka. În SUA continuă să apară un număr semnificativ de decese prin V atât la copii cât și la adulți, în pofida vaccinării sistematice a copiilor¹⁵.

US Department of Health and Human Services are ca obiectiv vaccinarea anti-VZV a mai mult de 90% din copiii între 19 și 35 luni și a peste 95% dintre copiii ce vor începe școala, în anul 2010.¹⁶

Persoanele care lucrează în serviciile medicale au posibilitatea să contacteze VZV de la pacienții infectați și să transmită VZV pacienților susceptibili. De aceea, acest grup populațional reprezintă o țintă importantă pentru vaccinare. Studiile asupra eficienței vaccinării anti-VZV la personalul medical au arătat o rată de seroconversie de 82 - 100%, după două doze de vaccin¹⁷. Strategia cea mai eficientă și mai rentabilă pentru personalul medical este reprezentată de screeningul serologic al personalului medical, fără antecedente de V sau HZ, urmat de vaccinarea persoanelor neimunizate¹⁷. În acest fel se va reduce absenteismul angajaților cu V precum și cheltuielile medicale pentru pacienții care contactează V de la personalul medical.

American Medical Association a recomandat vaccinarea tuturor lucrătorilor din serviciile medicale care sunt susceptibili la V.

Avantajele și dezavantajele strategiilor de vaccinare

a) Vaccinarea universală

Principalele avantaje ale vaccinării universale sunt posibilitatea eradicării V și reducerea severității HZ. Dezavantajele vaccinării universale sunt: nu se cunoaște cu exactitate raportul cost-beneficiu; nu oferă protecție definitivă, ceea ce face că adulții să redevină susceptibili la V și să facă forme severe și complicate de boală.

b) Vaccinarea țintită

Această strategie este mai puțin costisitoare decât vaccinarea universală, protejând grupele cu risc crescut de formele severe de boală. Ea are avantajul că beneficiază de pe urma circulației tulpinilor sălbatice de VZV în populație. Problema majoră în cazul vaccinării țintite este aplicarea ei în practica curentă și depinde mult de vigilența și seriozitatea medicului practician.

2.4. Profilaxia post-expunere

a) Profilaxia post-expunere prin vaccin

Studiile recente continuă să susțină conceptul imunizării post-expunere în prevenirea V. Într-un studiu efectuat asupra 10 frați susceptibili, cărora li s-a administrat vaccinul în primele 3 zile de la contactul infectant, 5 frați nu au mai dezvoltat V, iar ceilalți 5 frați au dezvoltat o formă ușoară de boală (mai puțin de 20 leziuni).¹⁸

Într-un alt studiu, administrarea de vaccin post-expunere a limitat extinderea V printre copiii și adulții dintr-un adăpost pentru persoane defavorizate¹⁹.

Academia Americană de Pediatrie recomandă actualmente administrarea profilactică a vaccinului la copiii susceptibili expuși la V. Vaccinul ar trebui administrat în primele 3 - 4 zile de la expunere¹³.

Sub aspectul costului, vaccinarea post-expunere este mai puțin costisitoare decât profilaxia cu acyclovir post-expunere. Ambele variante sunt mai puțin costisitoare decât administrarea de imunoglobuline specifice anti-VZV¹³.

b) Profilaxia post-expunere prin administrarea de imunoglobuline specifice anti-VZV

Deoarece V la gravide poate avea efecte nefaste asupra fătului sau nou născutului, femeile însărcinate expuse la V ar trebui să primească imunoglobuline specifice anti-VZV. Conținutul în anticorpi și eficacitatea protectoare a acestora variază de la o țară la alta.

Profilaxia cu acyclovir la gravidele expuse ar trebui teoretic să fie eficace, dar ea nu este complet demonstrată.

Din nefericire, statutul serologic față de VZV al gravidei expuse este deseori necunoscut. Clinicianul se va confrunta deci cu dilema: inițiază tratamentul profilactic empiric sau așteaptă rezultatele serologice. Momentul ideal pentru a determina statutul serologic ar fi înainte de sarcină. Femeile confirmate seronegative față de VZV trebuie vaccinate. Fiind un vaccin cu virus viu atenuat, vaccinarea gravidelor este contraindicată datorită riscului teoretic asupra mamei și fătului. La primele consultații prenatale ar trebui efectuată testarea serologică a femeilor fără antecedente de V, pentru a stabili necesitatea unui tratament profilactic în cazul în care în timpul sarcinii apare expunerea la VZV.

3. Managementul bolnavului imunodeprimat cu varicelă

3.1. Tratamentul antiviral

Administrarea intravenoasă de acyclovir reprezintă tratamentul standard al V în cazurile severe ce apar la pacienții imunocompromiși. Această terapie oprește diseminarea virală și reduce complicațiile viscerale.

Nu s-au efectuat studii placebo-controlate care să evalueze eficiența administrării orale de acyclovir, famciclovir sau valacyclovir în tratamentul V la imunodeprimați. S-au raportat cazuri izolate, în care această terapie a fost eficientă la persoanele cu imunodepresie ușoară sau moderată cum ar fi: pacienții care primesc doze mari de corticosteroizi (intermitent sau continuu), bolnavii tratați cu doze reduse de citotoxice și pacienții care au primit celule stem hematopoietice²⁰.

Un studiu realizat pe un lot de 26 copii imunodeprimați (non-HIV) cu V, care au fost tratați cu acyclovir per os după

o administrare prealabilă de acyclovir intravenos, de cel puțin 48 de ore (2, 3 - 6 zile) a demonstrat că această abordare secvențială a redus spitalizarea și costurile²¹.

O metodă alternativă ar fi fost folosirea acyclovirului intravenos, administrat la domiciliul bolnavului. În acest sens, un studiu efectuat la MD Anderson Center din Texas a arătat că 87% din cei 38 de pacienți imunodeprimați prin neoplazii, au răspuns favorabil la această terapie administrată în medie 7,5 zile. Au existat probleme cu abordul venos la un număr mic de pacienți, dar aceștia și-au putut completa terapia prin administrarea orală de acyclovir.

3.2. Chimio-profilaxia post-expunere

Nu există încă date suficiente privind administrarea profilactică a acyclovirului după expunerea la V a pacienților imunocompromiși. În cazul primitorilor de transplant ce au primit acyclovir sau ganciclovir pentru profilaxia infecției HSV sau CMV, nu s-au înregistrat cazuri de V.

3.3. Vaccinarea anti-VZV

Vaccinarea pre-expunere a copiilor cu leucemie asigură în 86% din cazuri protecție împotriva V în cazul unui contact infectant. La acești copii se înregistrează și o scădere cu 60% a ratei de reactivări a virusului vaccinal ce determină HZ, comparativ cu tulpinile sălbatice de VZV²². Folosirea vaccinului în asemenea cazuri este deci eficientă și rentabilă.

În cazul pacienților VZV-seropozitivi care au suferit un transplant de măduvă, folosirea unui vaccin cu VZV inactivat prin căldură, imediat post-transplant determină creșterea răspunsului imun celular specific anti-VZV. În acest fel pacienții sunt protejați de formele severe de HZ în perioada în care imunosupresia este maximă.²³

Vaccinarea post-expunere nu este indicată în cazul gazdelor imunodeprimite.

Imunoglobulinele specifice ar trebui administrate intravenos la persoanele imunocompromise, fără antecedente de V și care au avut un contact infectant. Pentru o eficiență maximă, ele trebuie administrate în primele 48 de ore (maxim 96 de ore) după expunere. Dacă o persoană care a primit imunoglobuline specifice nu dezvoltă boala, atunci expunerile

ulterioare ar trebui din nou protejate prin imunoglobuline specifice, deoarece nu s-a demonstrat că o infecție subclinică ar fi protectoare la acești pacienți.

Recomandările International Herpes Management Forum (IHMF), actualizate în anul 2000, asupra tratamentului antiviral în V sunt prezentate în tabelul 1²⁴. Se recomandă evaluarea clinică a fiecărui caz pentru aprecierea severității și riscului de complicații. Singurul antiviral avizat în USA și Europa pentru tratamentul varicelei rămâne acyclovirul.

Înainte instituirii terapiei cu acyclovir se impune verificarea creatininei serice și adaptarea dozelor în funcție de clearance-ul la creatinină. Bolnavul trebuie hiperhidratat pe perioada tratamentului. La debutul tratamentului este utilă determinarea nivelului ALAT și efectuarea unei radiografii pulmonare pentru decelarea unei eventuale pneumonii VZV.

Rezistența VZV la acyclovir a fost descrisă abia în 1982 și este mult mai rar întâlnită decât rezistența HSV. Mecanismele apariției rezistenței VZV la acyclovir sunt similare cu cele ale HSV, cel mai frecvent implicat fiind reprezentat de eficiența în timidinkinază virală. Rezistența VZV la acyclovir a fost citată aproape exclusiv la imunodeprimați.

Atunci când sub un tratament corect cu acyclovir evoluția este nefavorabilă se impune cercetarea fenomenului de rezistență a VZV la acyclovir. În așteptarea rezultatelor, acyclovirul trebuie înlocuit cu foscarnet, pe cale intravenoasă 40 mg/kg/8 ore sau 60 mg/kg/12 ore. Tratamentul trebuie continuat până la obținerea vindecării.

4. Managementul bolnavului imunocompetent cu herpes zoster

HZ este aproape invariabil însoțit de durere. Diagnosticul clinic este de obicei ușor, bazându-se pe prezența durerii asociată cu o erupție veziculoasă unilaterală, la nivelul unui dermatom. Un studiu efectuat în Londra, a demonstrat că diagnosticul clinic de HZ a fost incorect în 20% din cazuri, el nefiind confirmat în urma testelor de laborator specifice²⁵. Principalul obiectiv al tratamentului în HZ este reducerea intensității și duratei durerii, precum și a invalidității induse de durere.

Tabelul 1

Tratamentul antiviral în varicelă²⁴

Indicații	Antiviral	Cale	Doză și ritm de administrare	Durata tratament
Forme severe / complicate: - meningoencefalite - ataxie cerebeloasă - pneumonie, hepatită	Acyclovir	iv	Adult: 10 mg / kg / 8ore Copil: 500 mg / m ² / 8 ore	Minim 10 zile
Gravidă (trim III)	Acyclovir	iv	15 mg / kg / 8 ore	8 - 10 zile
Nou născut	Acyclovir	iv	20 mg / kg / 8 ore	8 - 10 zile
Imunodeprimați	Acyclovir	iv	10 mg / kg / 8 ore sau 500 mg/m ² / 8 ore	Minim 10 zile
Imunocompetenți : - adulți și adolescenți - cazuri secundare / terțiare - copii din medii sociale defavorizate - copii cu patologii asociate	Acyclovir (facultativ)	po	800 mg x 5 / zi	5 zile
Infecții cu tulpini VZV rezistente la acyclovir	Foscarnet	iv	40 mg / kg / 8ore sau 60 mg / kg / 12ore	Până la vindecare

4.1. Definirea grupelor de risc pentru nevralgia postherpetică

Odată instalată, nevralgia postherpetică (NPH) este dificil de tratat. De aceea prevenirea apariției ei este esențială. Sunt în curs de evaluare anumite măsuri preventive care ar putea fi utilizate în timpul fazei acute de HZ. Folosirea unor dintre acestea necesită o selectare a pacienților cu risc crescut pentru NPH.

Vârsta înaintată, intensitatea durerii în faza acută a bolii și severitatea erupției rămân factorii de risc cei mai importanți. S-a demonstrat o puternică asociere între durata durerii asociate zosterului și vârsta pacientului, durerea remițându-se de două ori mai rapid la pacienții cu vârste cuprinse între 18 și 45 de ani față de cei în vârstă de peste 50 de ani²⁶. Confirmarea acestor factori de risc pentru NPH a stat la baza indicațiilor referitoare la managementul durerii acute și cronice asociate HZ, stabilite pentru prima dată de IHMF în 1993 și reactualizate în 1995²⁷ și în 2000²⁴.

4.2. Terapia antivirală în HZ

Obiectivele terapiei antivirale la pacienții imunocompetenți cu HZ sunt reprezentate de accelerarea vindecării leziunilor cutanate, prevenirea complicațiilor locale (mai ales pentru HZ oftalmic) și prevenirea sau reducerea duratei durerii acute și cronice. După un tratament antiviral precoce și corect, frecvența NPH la 6 luni scade cu 50 - 60%.

Sunt actualmente disponibile trei substanțe antivirale active pe VZV: acyclovir (800 mg x 5 ori pe zi), valacyclovir (1000 mg x 3 ori pe zi) și famciclovir (500 mg x 3 ori pe zi). Toate trei sunt eficiente, au efecte adverse reduse și sunt aprobate pentru a fi folosite în tratamentul HZ în majoritatea țărilor din lume. Datorită proprietăților farmacocinetice superioare și a administrării mai comode (3 prize/zi, față de 5 prize/zi pentru acyclovir), valacyclovirul și famciclovirul sunt preferate de mulți clinicieni în tratamentul HZ necomplicat la imunocompetenți.

Valaciclovirul și acyclovirul sunt la fel de eficiente când tratamentul debutează la 48 - 72 de ore după instalarea rush-ului. Pentru famciclovir nu există date publicate privind relația cu momentul instituirii tratamentului. Toate trialurile clinice randomizate au cuprins pacienți cărora li s-a instituit terapia antivirală în primele 72 de ore de la apariția rush-ului, dar în anumite situații pot exista beneficii clinice chiar și atunci când terapia debutează la peste 72 de ore. Prolungirea terapiei antivirale peste 7 zile nu a adus nici un beneficiu clinic.

La imunocompetenți, cel mai bun raport cost-eficiență al terapiei antivirale se obține atunci când sunt tratați bolnavii cu risc major de a dezvolta NPH (vârsta avansată, durerea severă și numărul mare de leziuni cutanate în momentul prezentării la medic)²⁸.

Indicațiile actuale ale terapiei antivirale în HZ conform INMH sunt:

1. Toți bolnavii cu HZ, care au depășit vârsta de 50 de ani
2. Toți bolnavii (indiferent de vârstă) cu:
 - HZ oftalmic
 - HZ Ramsay Hunt
 - Durere acută foarte intensă
 - Imunodepresie celulară

Posologia recomandată este:

- Valaciclovir po: 1000 mg x 3/zi, 7 zile
- Acyclovir po: 800 mg x 5/zi, 7 zile.
- Famciclovir po: 500 mg x 3/zi, 7 zile.

Valaciclovirul este considerat antiviralul de primă alegere în HZ deoarece el pare cu 34% mai eficient decât acyclovirul sau famciclovirul asupra durerii asociate zosterului. Valaciclovirul pare superior acyclovirului și famciclovirului în prevenirea complicațiilor oculare ale HZ oftalmic. Pentru a avea eficacitate maximă, tratamentul antiviral trebuie început în primele 72 ore de la debut și trebuie respectate dozele, ritmul de administrare și durata tratamentului.

Tratamentul herpesului zoster oftalmic

Herpesul zoster oftalmic (HZO) reprezintă un caz particular în care terapia antivirală este în mod cert benefică. Tratamentul cu acyclovir per os (800 mg x 5 ori pe zi) reduce semnificativ frecvența complicațiilor oculare. Un studiu clinic recent a comparat eficacitatea și siguranța valacyclovirului (500 mg x 2 ori pe zi) și acyclovirului în HZO. S-a demonstrat că cele două medicamente au eficacitate similară în profilaxia complicațiilor (conjunctivite, keratite)²⁹. Un alt studiu indică faptul că famciclovirul (500 mg x 3 ori pe zi) este eficient în HZO³⁰.

4.3. Terapia analgezică în HZ

Un obiectiv major al terapiei HZ este reducerea intensității durerii din faza acută a bolii, deoarece stimularea prelungită și excesivă a nociceptorilor periferici favorizează sensibilitatea neuronilor senzitivi medulari, care stă la baza apariției NPH.

Pe lângă terapia antivirală care are un rol primordial în controlul durerii acute și prevenirea durerii cronice se recomandă asocierea unui tratament analgic.

Acesta trebuie adaptat la intensitatea durerii, trebuie prescris cât mai precoce, la ore fixe și în doze adecvate. Dacă durerea este discretă sau moderată se recomandă aspirină sau paracetamol. Atunci când durerea este moderată către intensă se prescrie asocierea paracetamol-codeină sau paracetamol-dextropropoxifen, iar când durerea este foarte intensă se recurge la analgezice morfince.

Recent au fost publicate date referitoare asupra utilizării anesteziei locale sau epidurale în scopul scurtării duratei durerii acute zosteriene³³. Nu există suficiente informații asupra eficienței anestezicelor locale, a antidepressivelor triciclice și a gabapentinului asupra durerii acute.

4.4. Tratamentul cu corticosteroizi în HZ

Corticoterapia în HZ a fost și rămâne o problemă controversată. Pentru a clarifica rolul terapiei cu corticoizi în HZ au fost realizate două mari studii clinice prospective (prednisolon 60 mg/zi și prednisolon 40 mg/zi)^{31,32}. Ambele studii au demonstrat că administrarea corticosteroizilor a redus durata durerii acute, dar nici unul dintre studii nu a arătat o scădere a incidenței sau duratei NPH.

Prin urmare, în cazul unor pacienți imunocompetenți, administrarea corticosteroizilor simultan cu terapia antivirală poate avea beneficii asupra durerii din faza acută precoce a HZ. Pacienții care beneficiază cel mai mult în urma tratamentului cu corticosteroizi sunt persoanele vârstnice, cu durere intensă în momentul prezentării la medic. Deoarece corticoterapia are și o serie de efecte adverse, beneficiul ei pe termen scurt în HZ acut trebuie pus în balanță cu posibilele riscuri. Corticoterapia în absența terapiei antivirale este contraindicată. În HZO este contraindicată atât administrarea corticosteroizilor topici, cât și sistemici.

Studiile publicate până acum au examinat doar combinația

acyclovir-corticosteroizi. Teoretic, combinația corticosteroizilor cu valacyclovir sau famciclovir ar trebui să aibe aceleași beneficii.

4.5. Noi progrese în terapia NPH

S-a demonstrat recent că opiaceele³⁴, gabapentinul (anticonvulsivant)³⁵ și lidocaina topică³⁶ sunt eficiente asupra NPH. A fost bine evaluat rolul administrării topice de capsaicină (N-vanilin-8-metil-6-(E)-noneamide) în concentrație de 0,025% - 0,075%. Puțini pacienți au beneficiat de calitățile ei, chiar dacă au urmat corect instrucțiunile de utilizare³⁷. Sunt în curs de evaluare medicamente noi, care acționează la nivelul măduvei spinării. Datorită numărului mare de opțiuni terapeutice disponibile, succesul în tratamentul NPH este posibil să se realizeze prin tratamente combinate.

Descoperirile recente în patogenia și tratamentul NPH vor asigura o ameliorare a managementului NPH. Este însă prematur pentru a propune un algoritm unic de tratament al NPH.

O expunere detaliată asupra opțiunilor terapeutice actuale în NPH va fi prezentată într-un articol viitor.

4.6. Tratamentul complicațiilor neurologice în HZ

Rolul terapiei antivirale în controlul complicațiilor neurologice ale HZ nu a fost evaluat într-o manieră controlată.

În cazul sindroamelor neurologice în care replicarea virală pare a juca un rol important (mielita zosteriană) este recomandată administrarea intravenoasă de acyclovir. Beneficiile clinice raportate în cazuri izolate susțin utilizarea acestei terapii.

Pentru hemipareza contralaterală tardivă după HZO, în care rolul replicării active a VZV este puțin probabil, valoarea terapiei antivirale este incertă, dar potențialele beneficii ale acesteia depășesc orice risc potențial.³⁸

4.7. Tratamentul necrozei retiniene acute VZV

Nu s-au efectuat studii randomizate referitoare la terapia necrozei retiniene acute cauzate de VZV. Administrarea intravenoasă de acyclovir (1500 mg/m²/zi sau 10 mg/kg/8 ore) timp de 7 - 10 zile, urmată de o terapie orală cu acyclovir timp de 1 - 2 luni (400 - 800 mg x 5/zi) grăbește vindecarea leziunilor retiniene și scade riscul de afectare al celuilalt ochi. Dezlipirea de retină continuă însă să apară în formele severe de boală. Recăderile sunt rare²⁴.

4.8. Rolul vaccinării anti-VZV în prevenirea NPH

HZ ar trebui mai degrabă prevenit decât tratat. Specialiștii în herpesvirusuri au emis ipoteza că administrarea la adulți a vaccinului cu VZV viu atenuat ar stimula creșterea răspunsului imun celular anti-VZV și ar preveni HZ în timpul ultimelor decenii de viață³⁹. Administrarea de vaccin VZV-Oka în doză mai mare decât cea folosită în mod curent în imunizarea copiilor duce la creșterea numărului de limfocite T circulante specifice anti-VZV, durata acestei creșteri fiind de minim 6 ani³⁹. Creșterea răspunsului imun față de VZV la vârstnici duce la scăderea incidenței HZ sau cel puțin la atenuarea severității bolii. Pentru a determina valoarea clinică a vaccinării adulților este în curs de realizare în USA un studiu dublu-orb, care investighează efectele vaccinării asupra

severității și complicațiilor HZ. Studiul va atinge în anul 2001 un lot-țintă de 37.200 voluntari.

5. Managementul bolnavului imunodeprimat cu herpes zoster

Obiectivul principal al tratamentului HZ la persoanele imunocompromise este prevenirea sau ameliorarea complicațiilor amenințătoare de viață datorate diseminării VZV. Prevenirea NPH reprezintă al 2-lea obiectiv, deoarece riscul acestei complicații pare a fi similar cu cel înregistrat la pacienții imunocompetenți.

5.1. Terapia antivirală

Acyclovirul intravenos rămâne tratamentul standard al HZ la pacienții imunocompromiși. Nu s-au raportat în literatura de specialitate studii controlate care să compare eficiența tratamentului cu acyclovir intravenos și a tratamentului per os cu acyclovir, famciclovir sau valaciclovir.

Utilizarea acyclovirului pe cale orală, timp de 10 - 14 zile pare adecvată unor pacienți cu imunodepresii ușoare sau moderate, cum ar fi cei care primesc doze mari de corticosteroizi (continuu sau intermitent), cei ce primesc doze mici de citotoxice și pacienții HIV-pozitivi.

În cazul pacienților neutropenici care au făcut chimioterapie pentru diverse cancere, valaciclovirul oral (1000 mg x 3/zi) are efecte sistemice comparabile cu acyclovirul administrat pe cale intravenoasă (5 mg/kg/ 8 ore). Deci terapia cu valaciclovir poate fi la fel de eficientă ca și acyclovirul intravenos în cazul pacienților ce pot înghiți și absorbi digestiv medicamente.

Au fost raportate rezultatele unui studiu asupra terapiei cu famciclovir (500 mg x 3 ori/zi) versus acyclovir oral la pacienți imunocompromiși cu HZ. Au fost excluși cei cu imunosupresii severe și cei cu transplant medulare recente. S-a demonstrat că cele 2 terapii au eficacitate similară și nu au efecte adverse.

Sorivudina (primidină sintetică) este un agent extrem de potent in vitro asupra VZV. Ea inhibă replicarea VZV de 1000 de ori mai mult decât acyclovirul sau famciclovirul. Studiile asupra eficienței sorivudinei în HZ la pacienții HIV-pozitivi au arătat că administrarea ei în primele 72 de ore de la instalarea rush-ului, în doză zilnică unică a avut efecte similare cu acyclovirul oral (800 mg x 5 ori/zi) asupra prevenirii diseminării.²⁴ Sorivudina a fost bine tolerată și a avut un efect superior acyclovirului asupra scăderii perioadei de formare a noilor vezicule. Din nefericire, toxicitatea importantă a sorivudinei atunci când este asociată cu 5-fluorouracilul a condus la oprirea utilizării ei în infecțiile VZV.

5.2. Tratamentul necrozei acute de retină la pacienții HIV-pozitivi

Terapia cu ganciclovir intravenos (5 mg/kg x 2 ori/zi) combinată cu foscarnet ar putea îmbunătăți starea bolnavului, dar deseori acuitatea vizuală este redusă doar la vizualizarea mișcărilor mâinilor. Au fost raportate rezultate încurajatoare într-un singur caz la care s-a utilizat cidofovir (5 mg/kg la 2 săptămâni ca doză de întreținere)²⁴

5.3. Rezistența VZV la acyclovir

VZV poate deveni rezistent față de analogii nucleotidici

prin mutații produse fie la nivelul genei timidin-kinazei (TK), fie la nivelul genei ADN-polimerazei. Tulpinile care au mutații ale genei TK sunt de obicei rezistente la acyclovir, famciclovir și ganciclovir. Astfel de tulpini au fost izolate în cazul unor pacienți HIV-pozitivi care prezentau infecții cronice VZV și care fuseseră tratați cu acyclovir perioade lungi de timp.

Tratamentul de elecție al infecțiilor cu tulpini VZV rezistente la acyclovir prin mutații la nivelul genei TK este reprezentat de foscarnet intravenos, doza fiind de 200 mg/kg/zi²⁴.

Pentru rarele cazuri în care rezistența la acyclovir apare prin mutații la nivelul ADN-polimerazei, foscarnetul este de obicei ineficient, singura alternativă terapeutică rămânând cidofovirul.

La imunodeprimați non-HIV, riscul de apariție a tulpinilor VZV rezistente în urma tratamentului cu acyclovir este redus sau absent. La pacienții cu infecție HIV, caracterul multirecidivant sau cronic al HZ impune tratamente repetate sau prelungite cu acyclovir, care favorizează apariția unor tulpini VZV rezistente, mai ales atunci când acyclovirul a fost subdozat.⁴⁰

Leziunile produse de tulpinile de VZV rezistente la acyclovir sunt de obicei cronice, indolore, nodulare, hiperkeratozice, rareori ulcerate și se cicatrizează lent sub tratament cu foscarnet. Absența răspunsului terapeutic la administrarea de acyclovir pe cale intravenoasă reprezintă un criteriu important pentru suspiciunea rezistenței la acyclovir.

Diagnosticul de certitudine al rezistenței la acyclovir se poate face prin examinarea sensibilității *in vitro* la acyclovir a tulpinii izolate din leziuni pe culturi celulare. Această metodă de diagnostic oferă rezultate tardive (7 - 10 zile), motiv pentru care tratamentul trebuie instituit înaintea obținerii rezultatelor. Atunci când suspectăm o tulpină rezistentă la acyclovir se recomandă inițial acyclovir intravenos 7,5 - 10 mg/kg/8 ore⁴⁰. În absența unui răspuns favorabil acyclovirului trebuie înlocuit cu foscarnet intravenos. Doza cea mai utilizată este de 60 mg/kg/8 - 12 ore, timp de minim 10 zile (14 - 21 zile), sau până la cicatrizarea completă a leziunilor. Nu se recomandă un tratament de întreținere cu foscarnet. Atunci când suspiciunea clinică și epidemiologică de rezistență la acyclovir este mare se poate recomanda *d'emblee* foscarnet⁴⁰.

Riscul selectării de tulpini VZV rezistente la bolnavii cu infecție HIV, justifică atitudinea unui număr mare de clinicieni care contraindică utilizarea acyclovirului per os. Ei motivează această recomandare prin faptul că acyclovirul administrat per os are o absorbție digestivă mediocră și realizează concentrații serice suboptimale, care exercită o presiune de selecție a tulpinilor rezistente la acyclovir. Ei propun tratarea oricărui episod de HZ la un pacient infectat HIV cu acyclovir intravenos în doze mari (10 mg/kg x 3/zi) pentru o durată de minim 7 zile, până la maxim 10 - 12 zile. La pacienții cu infecție HIV, trebuie evitate tratamentele de lungă durată cu acyclovir.

5.4. Chimioprofilaxia

Terapia antivirală în scop profilactic nu se utilizează de rutină în scopul prevenirii reactivărilor VZV post-transplant, deoarece aceste reactivări apar tardiv (100 - 400 zile post-transplant) și afectează un procent mic din pacienții seropozitivi VZV. Din păcate nu se pot identifica înaintea transplantului pacienții cu risc crescut de reactivare VZV.

La pacienții cu transplant medulare și hepatice, profilaxia

pe termen lung cu acyclovir, în scopul prevenirii reactivărilor HSV sau CMV și profilaxia cu ganciclovir a infecției EBV asigură concomitent și o profilaxie a reactivării VZV.

Datorită ușurinței cu care reactivările VZV pot fi tratate, profilaxia specifică pe termen lung anti-VZV nu este recomandată, cu excepția pacienților care dezvoltă o reacție severă a grefei contra gazdei. Pacienților HIV-pozitivi, care prezintă HZ recurent sau cronic li se recomandă profilactic acyclovir oral pentru restul vieții. După introducerea și extinderea utilizării terapiei antiretrovirale eficiente (HAART), profilaxia cu acyclovir a reactivărilor VZV nu mai este necesară.

6. Recomandările IHMF și ale "British Society for the study of Infection" în managementul herpes zoster și nevralgiei postherpetice, reactualizate în anul 2000²⁴

6.1. HZ la imunocompetenți

a) Încurajarea prezentării precoce la medic a pacienților cu HZ, prin măsuri de educație sanitară.

b) Evaluarea și notarea în documente medicale a factorilor de risc pentru fiecare pacient.

c) Terapia antivirală la adulții imunocompetenți în vârstă de peste 50 de ani trebuie recomandată de rutină la toți pacienții. Ea trebuie instituită în primele 72 de ore de la instalarea rush-ului. Valacyclovirul (1000 mg x 3 ori/zi) și famciclovirul (500 mg x 3 ori/zi) au înlocuit acyclovirul (800 mg x 5/ori/zi), datorită superiorității farmacocinetice și administrării în mai puține prize zilnice. Actualmente, valacyclovirul este considerat antiviralul de primă intenție în HZ.

d) Terapia antivirală trebuie recomandată și pacienților la care rush-ul este prezent de peste 72 de ore, în următoarele situații: atunci când la examenul clinic se descoperă apariția de noi vezicule, fapt care indică continuarea replicării virale; atunci când există alți factori de risc pentru o durere severă sau prelungită.

e) Clinicienii trebuie sensibilizați asupra importanței și obligativității tratamentului antiviral în HZ oftalmic, indiferent vârsta sau statutul imunologic al pacientului. În vederea prevenirii complicațiilor oculare, terapia antivirală este recomandată tuturor pacienților cu HZO, în prima săptămână de la instalarea leziunilor. Acyclovirul (800 mg x 5 ori/zi) și valacyclovirul (500 mg x 2 ori/zi) au eficacitate similară în reducerea complicațiilor oculare ale HZO. Valacyclovirul are avantajul unui orar de administrare mai simplu.

f) Pacienții trebuie încurajați să revină cât mai devreme după boală la un stil de viață normal.

g) Trebuie instituită o analgezie adecvată. Se începe cu paracetamol 1000 mg x 4 - 6 ori pe zi, iar atunci când este nevoie se asociază opiacee (codeină 30 - 60 mg la 4 ore).

h) Folosirea precoce a antidepressivelor triciclice trebuie luată în considerare la pacienții vârstnici cu HZ acut, deoarece poate preveni sau reduce NPH.

i) Poate fi luată în considerare folosirea corticosteroizilor pentru a reduce inflamația cauzatoare de durere la pacienții cu durere acută severă. Deși nu previn NPH, steroizii reduc simptomele acute și îmbunătățesc calitatea vieții.

j) Sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili rolul gabapentinului în prevenirea NPH.

k) Acyclovirul intravenos este medicamentul de elecție în cazul puștinilor pacienți imunocompetenți care fac complicații viscerale (pneumonie sau meningoencefalită VZV).

l) Acyclovirul intravenos urmat de acyclovir per os reprezintă tratamentul de elecție în necroza acută retiniană cauzată de VZV.

6.2. HZ la imunodeprimați

a) Acyclovirul intravenos reprezintă terapia standard a pacienților imunocompromiși cu HZ. La persoanele cu imunosupresie ușoară sau moderată, acyclovirul oral (800 mg x 5 ori/zi), valacyclovirul (1000 mg x 3 ori/zi) sau famciclovirul (500 mg x 3 ori/zi), înstituite de la început sau după o terapie inițială a acyclovir intravenos, administrate timp de 7 - 14 zile reprezintă opțiuni terapeutice mai ieftine și mai comode pentru pacienți.

b) Asocierea dintre foscarnet intravenos (60 mg/kg) și ganciclovir intravitreal (400 mg x 2 ori/săptămână) reprezintă terapia optimă în necroza retiniană rapid progresivă.

c) În cazul tulpinilor VZV rezistente la acyclovir, foscarnetul (200 mg/kg/zi) sau cidofovirul reprezintă opțiunile de primă intenție.

d) Nu este necesară folosirea acyclovirului pentru profilaxia reactivării VZV la pacienții cu transplant la care se efectuează profilaxia cu ganciclovir a infecției CMV.

e) Profilaxia prelungită cu doze mici de acyclovir per os poate fi înstituită la pacienții cu imunosupresie datorată unei reacții a grefei contra gazdei.

6.3. Tratamentul de primă linie al NPH

a) Următoarele recomandări sunt considerate a fi foarte importante în tratamentul NPH:

- Încurajarea, sfătuirea și educarea pacienților asupra problemelor privind calitatea vieții.

- Aplicarea de comprese reci; sfaturi asupra îmbrăcămînții și stilului de viață

- Instruirea pacienților în vederea creșterii complianței la tratament

b) Analgezia cu paracetamol cu sau fără un opioid slab (codeină) este eficace și recomandată. Nu există nici o dovadă care să susțină folosirea antiinflamatoarelor non-steroidiene.

c) Andidepresivele triciclice precum amitriptilina sau nortriptilina ameliorează durerea la anumiți pacienți. Pentru ambele trebuie utilizate inițial doze de 10 - 25 mg, care vor fi crescute săptămânal cu 25 mg sau numai 10 mg atunci când pacientul are peste 65 de ani sau este subponderal. Această terapie poate fi inițiată în doze mici încă din timpul fazei acute a HZ. Atunci când apare NPH, doza trebuie crescută gradat până când durerea este controlată sau efectele adverse devin intolerabile.

d) Gabapentinul poate fi recomandat ca tratament eficient al NPH. Doza poate fi crescută de la 100 mg x 3 ori/zi la 1800 mg/zi. Doza maximă folosită într-un studiu controlat-placebo a fost de 3600 mg/zi.

e) Opiaceele (oxycodona sau morfina) pot fi luate în considerare în tratamentul NPH.

6.4. Tratamentul de linia a 2-a în NPH

a) Dacă în terapia de primă linie, andidepresivele triciclice sunt ineficiente sau pacientul tratat cu nortriptilină se plânge

de o sedare accentuată, maprotilina sau desipramina pot fi utilizate ca alternative.

b) Pot fi recomandate analgezicele topice: Lidoderm sau plasturi cu Lidocaină 5%.

c) Aplicarea locală a capsaicinei (0,025% sau 0,075%) este eficientă. Pacienții trebuie instruiți asupra modului de utilizare în vederea creșterii complianței.

d) Opiaceele (oxycodona sau morfina) pot fi luate în considerare în tratamentul NPH.

e) Stimularea electrică nervoasă transcutanată poate fi eficientă, dar până acum nu există date suficiente.

f) În afara recomandărilor de mai sus, mai există și alte opțiuni insuficient evaluate: anestezia locală sau epidurală, antagoniștii NMDA (dextromethorphan, amantadină, memantină, ketamină), homeopatia, aplicarea topică de aspirină în eter, acupunctura.

g) Pacienții care nu răspund la diversele scheme de tratament trebuie îndrumați către un serviciu specializat în terapia durerii ("pain clinic").

6.5. Necesități viitoare în management și cercetare

a) Se impune descoperirea unui test virusologic sau chimic rapid, care să împreună cu factorii demografici și clinici să contribuie la selectarea pacienților cu risc crescut pentru NPH.

b) Tratamentul fazei acute a HZ trebuie îmbunătățit, ceea ce ar putea face că NPH să devină mai ușor tratabilă.

c) Se impune intensificarea cercetărilor pentru ameliorarea înțelegerii epidemiologiei V, HZ și NPH, care va permite definirea unor noi metode de tratament. Se încearcă descoperirea unor noi medicamente care să se adreseze unei patologii precise și să aibă un raport efecte secundare/beneficii mai bun decât medicamentele existente.

d) Posibilitatea prevenirii sau reducerii severității HZ prin vaccinare a adulților reprezintă o mare speranță pentru viitor. Datele unor studii clinice controlate vor fi disponibile în următorii 3 sau 4 ani.

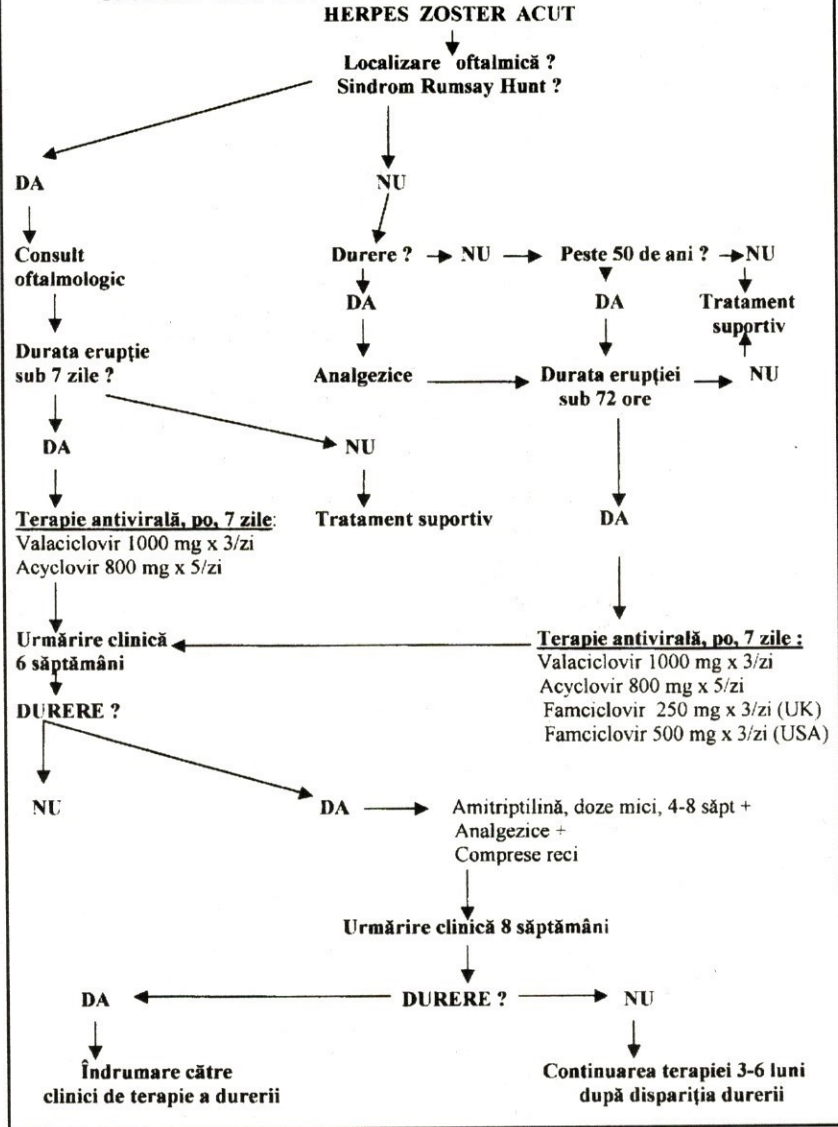
e) Sunt necesare noi cercetări pentru a înțelege fiziopatologia și terapia necrozei retiniene herpetice rapid progresive.

În figura 1 este prezentat un algoritm de management al durerii acute și cronice din HZ, propus în noiembrie 2000 la "8th meeting of IHMF"²⁴.

BIBLIOGRAFIE

1. Balfour [-11-I et at. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr* 1990;1 16: 633-639.
2. Balfour I-il-I et at. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. The collaborative Acyclovir Varicella study Group *J Pediatr* 1992; 120: 627-633.
3. Dunkle LM. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in norma children. *N Engl J Med* 1991;325: 1539-1544.
4. Wallace MR Ct at. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. *Ann Intern Med* 1992;117: 358-363.
5. Balfour HH. Acyclovir for treatment of chickenpox in immunocompetent adults, adolescents and children. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, 2000.
6. Prevention of varicella: Reccomandations of the Advisory Committee on immunization Practice (ACIP).

Figura 1. Algoritm de management al durerii acute și cronice din HZ²⁴



Centers for Diseases Control and prevention. M11v1WR Morb Mortal Wkly Rep 1996;45:1-36.

7. **Walsh JB.** Valaciclovir în secondary and tertiary cases of adult chickenpox. J Eur Acad Dermatol Venerol 1996;6: 290-291.

8. **Asano Y.** Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. Pediatrics 1993;92:2 19-222.

9. **Suga S.** Effect of oral acyclovir against primary and secondary viraemia in incubation period of varicella. Arch Dis Child 1993;69:639-642.

10. **Ogilvie MM.** Antiviral prophylaxis and treatment in chickenpox. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. J Infect Dis 1998;36: 31-38.

11. **Johnson CE.** A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. Pediatrics 1997;100: 761-766.

12. **Asano Y.** Experience and reason: 20 year follow-up of protective immunity of the OKA strain live varicella vaccine. Pediatrics 1994;94:526.

13. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious diseases. Varicella vaccine update. Pediatrics 2000;105: 136-141.

14. **Krause PR.** Varicella vaccination. Infect Dis Clin North Am 1996;10:631-655.

15. **Meyer PA.** Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the USA 1970-1994. J Infect Dis 2000;182:383-390.

16. Healthy People 2010 Objectives: Draft for Public Comment. immunizations and infectious diseases. 1998, 12: 22-36.

17. **Weinstock DM.** Seroconversion rates in healthcare workers using a latex agglutination assay after varicella virus vaccination. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:504-507.

18. **Salzman MB.** Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella. Pediatr Infect Dis J. 1998;17:256-257.

19. **Watson B.** Postexposure effectiveness of varicella vaccine. Pediatrics 2000;105:84-88.

20. **Leung TF.** Incidence, risk factors and outcome of varicella-zoster virus infection in children after haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2000;25:167-172.

21. **Carco MD.** Sequential use of intravenous and oral acyclovir in the therapy of varicella in immunocompromised children. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 626-631.

22. **Hardy I.** The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. Varicella vaccine collaborative study group. N Engl J Med 1991;325:1545-15550.

23. **Redmann RL.** Early reconstitution of immunity and decreased severity of herpes zoster in bone marrow transplant recipients immunized with inactivated varicella vaccine. J Infect Dis 1997; 176:578-585.

24. Advances in the management of varicella and herpes zoster. Guidelines for discussion Ia 8- Annual Meeting of the JI-IMIF, Malta, 2000.

25. **Smith PR.** Clinical and laboratory diagnosis of shingles in East London. Federation of Infection Societies, Sixth Conference, Manchester, UK, 1999.

26. **Decroix J et al.** Factors influencing pain outcome in herpes zoster. J Eur Acad Dermatol Nenerol 2000; 14:23-33.

27. **Wood MJ et al.** Management strategies in Herpes: Reducing the burden of zoster-associated pain —update 2: PPS Europe Ltd, 1995.

28. **Smith KJ.** Cost effectiveness of newer antiviral agents for herpes zoster. J Infect Dis 1998;178:85-90.

29. **Cohn J et al.** Comparison of the efficacy and safety of valaciclovir and acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus. Ophthalmology 2000; 107:1507-1511.

30. **Tyring SK et al.** Famciclovir for ophthalmicus zoster.

Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California, 1998.

31. **Whitley RJ et al.** Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *Ann Intern Med* 1996;125: 376-383.

32. **Wood MJ et al.** A randomized study of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994;330:896-900.

33. **Pasqualucci A et al.** Prevention of PHN: acyclovir and prednisolone vs epidural local anesthetic and methylprednisolone. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 910-918.

34. **Watson CP et al.** Efficacy of oxycodone in

neuropathic pain. *Neurology* 1998;50: 1837-1842.

35. **Rowbotham MC.** Gabapentin for the treatment of PHN. *Jama* 1998;280: 1837-1842.

36. **Rowbotham MC et al.** Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for PHN. *Pain* 1996;65:39-44.

37. **Watson CP et al.** PHN and topical capsaicin. *Pain* 1988;33:333-340.

38. **Gitden DH.** Neurological complications of the reactivation of VZV. *N Engl J Med* 2000;342: 635-645.

39. **Raeder CK et al.** Immunology of varicella vaccine in the elderly. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 228-234.

40. **Raffi F.** Prise en charge du zona de l'immunodéprimé. *Med Ct Mat Infect* 1998;28:876-889.