



DERMATOLOJİDE & KOZMETOLOJİDE GELİŞMELER KONGRESİ 2023

23-27 MAYIS 2023

CORNELIA DIAMOND GOLF RESORT OTEL, ANTALYA



Genital Herpes Takip ve Tedavisi

Prof. Dr. Nursel DİLEK

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sunumda adı geçen ilaçlarla çıkar ilişkisi yoktur

Genital herpes (GH)

HSV ile enfekte kişilerin %5-15'i farkında

National Health and Nutrition Examination Survey; HSV-2 seropozitif olanların %13'ünde genital herpes tanısı aldı

2018 UK'de 33 600 civarında yeni vaka

Lezyonlar hasta konforunu oldukça etkiler

Damgalanma ve psikolojik stres

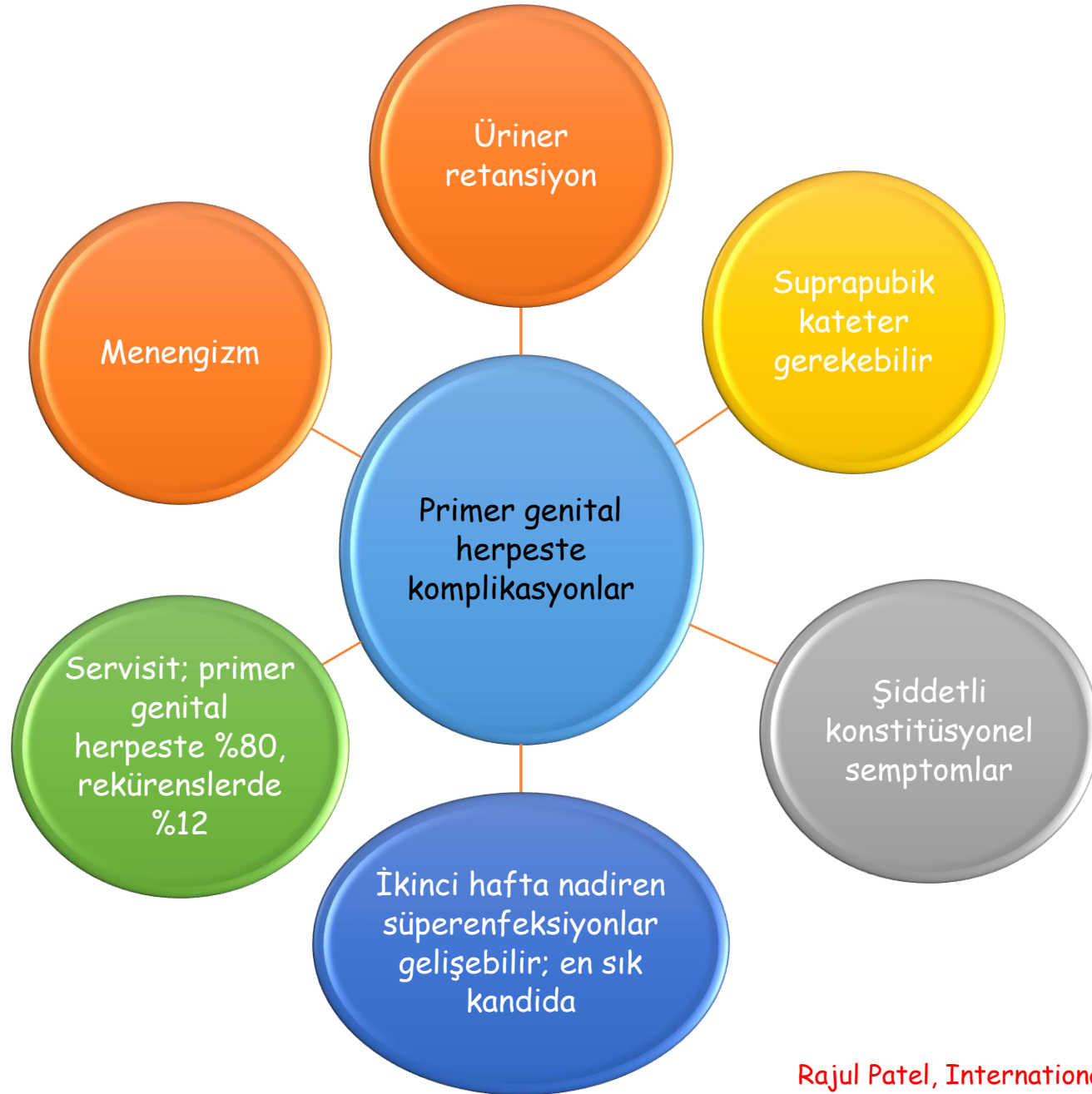
- HSV-1 (hem oral hem genital)
- HSV-2 (neredeysse hep genital)

ABD'de; 2015-2016'da 14-49 yaş arası popülasyonda
HSV-1 %47,8 seropozitif
HSV-2 %12,1 seropozitif
HSV-1 ilk genital herpes atağının artan nedenleri arasında

Genital herpes

- Primer genital herpeste %25 viremi

Fitzpatrick's Dermatology, McGraw-Hill Education, 2019



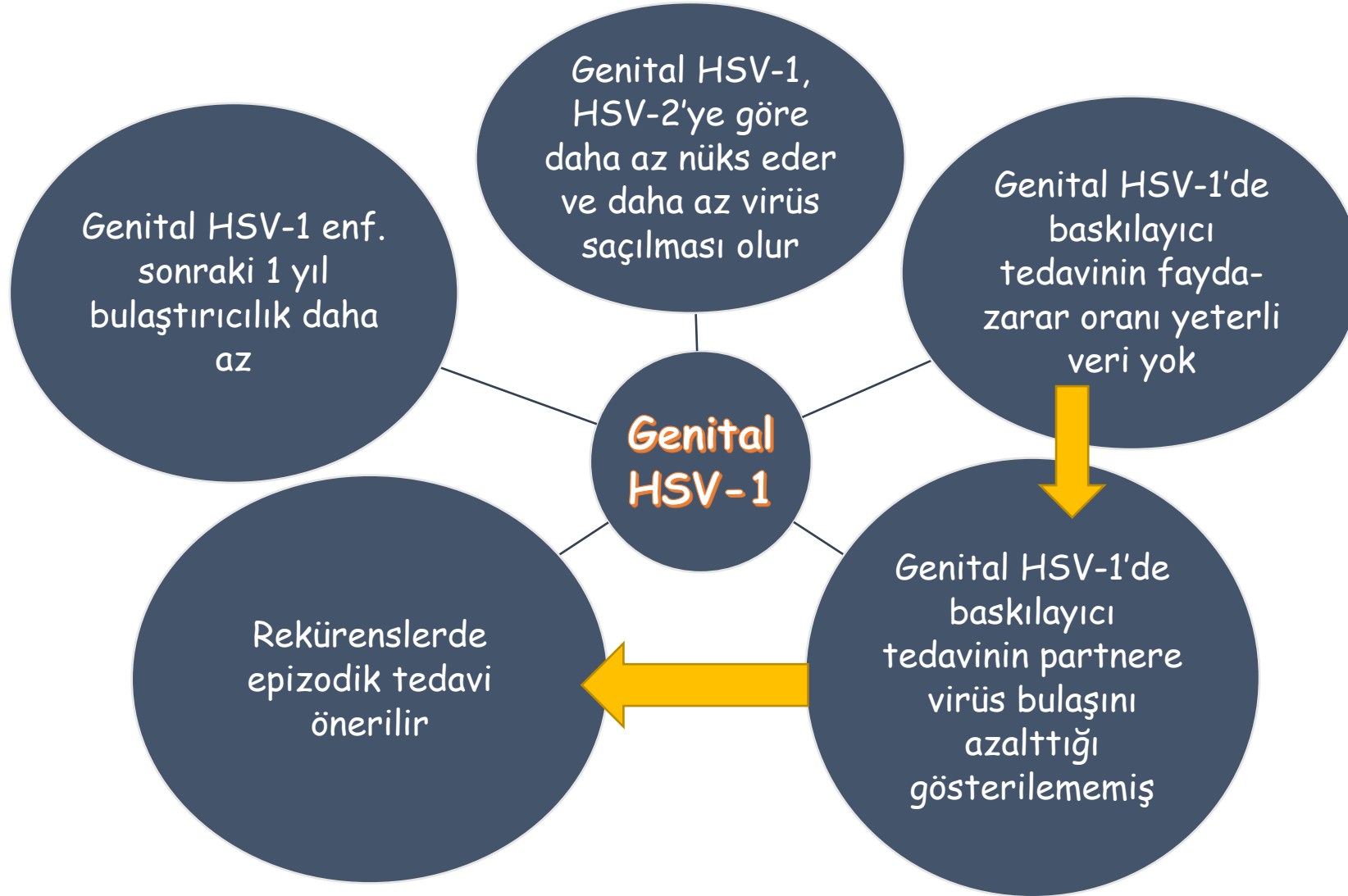
Primer genital HSV-2 %90'dan fazla rekürens oluyor, yılda 4-5 kez olabilir

Rekürens hızı primer enfeksiyondan sonraki ilk yıl daha fazla

HSV rekürens

HSV-2 rekürensi, HSV-1'den 16 kat daha fazladır

Rekürens erkeklerde daha fazla
Semptomlar kadınlarda daha şiddetli



Langenberg A, N Engl J Med 1999

Johnston C, In: World STI & HIV Congress, Vancouver, Canada, 2019

Genital herpes tanı

Genital vezikül, ülser örneklerinden PCR ile virüs tayini, sensitiv ve spesifitesi $\geq 90\%$

Genital ülser, vezikül yoksa moleküler test yapma
Serolojik test yap

Kültürü ne zaman yapalım?

Moleküler test negatif ve HSV-2 şüphesi yüksekse kültür yapılabilir

Kültür moleküler testlerden daha az sensitiftir

DİF ve Tzanck yayma düşük sensitiftir

HSV-2 serolojik test

Muhtemel HSV-2 semptomları veya şikayetleri olan

Asemptomatik yetişkinlere ve ergenlere önerilir

%82 sensitif

Yanlış negatif sonuçta 12 hafta sonra test tekrarlanmalı

HSV-1 serolojik test

Genital HSV-1 için seroloji önerilmez, oral herpesle ayırım yapılamaz

Genital HSV-1 tanısı genitaldeki lezyonlardan PCR ile tanı konur

Tedavi

Genital herpes tedavisinde amaç nedir?

- Semptom ve rekürensleri önlemek
- Hayat kalitesini yükseltmek
- Partnere bulaşı önlemek
- Neonatal herpesi önlemek

Semptomatomatik HSV-2:
Tüm hastalara günlük herpes tedavisi veya süpresyon tedavisi verimeli

Genital herpes tedavisi

İlk epizot

Ataklar

Süpresyon

İlk atak ve süpresyon için;

Asiklovir, famsiklovir ve valasiklovir FDA onaylı
HSV-1 için kapsamlı çalışma yok, HSV-2 için dozlamamanın
aynısı önerilir

Genital herpes tedavisi

	İlaç	Kanıt düzeyi	Açıklama
1. basamak	Valasiklovir Asiklovir Famsiklovir	A A A	
2. basamak	Foskanet Sidofovir	B A	Asiklovir dirençli HIV'lerde 2 hafta infüzyonu etkili Erken dönemde rekürenslerde %1, %3, %5 tek doz topikal uygulanması etkili, güvenli
3. basamak	Aspirin Resikuimod Topikal imikuimod	B A E	125 mg/gün, rekürensleri önlemede etkili bulunmuş %0.01 topikal haftada 2 kez, 3 hafta case report; HIV'li valasiklovir dirençli hastaya %5 krem haftada 3, 8 hafta
Yeni ve diğer tedaviler	Helikaz pirimaz inhibitörleri Psikososyal danışmanlık Hijyen teknikleri Önlem	faz II çalışma; pritelivir	

Yetişkin Genital herpes	Tedavi	Alternatif	HIV'li hasta
Semptomatik ilk epizotta tedavi	Valasiklovir 1 gr oral x 2 / gün, 7-10 gün Asiklovir 400 mg oral x 3 / gün, 7-10 gün Famsiklovir 250 mg oral x 3 / gün, 7-10	Asiklovir 200 mg oral x 5/ gün, 7-10 gün	
Reküransların tedavisi	Valasiklovir 1 gr oral /gün, 5gün 500 mg x 2/gün, 3 gün	Asiklovir 400 mg x 3/gün, 5 gün	Valasiklovir 1 gr oral x 2/gün, 5-10 gün
	Asiklovir 800 mg oral x 2/gün, 5 gün 800 mg oral x3/gün, 3 gün		Asiklovir 400 mg oral x 3/gün, 5-10 gün
	Famsiklovir 125 mg oral x 2/gün, 5 gün 1000 mg oral x 2/gün, 1 gün 1. Gün 500 mg oral takip eden gün 250 mg x 2/gün, 2 gün		Famsiklovir 500 mg oral x 2/gün 5-10 gün
Süpresyon tedavisi	Valasiklovir 500 mg oral/gün veya 1 gr oral/gün		Valasiklovir 500 mg oral x 2/gün,
	Asiklovir 400 mg oral x 2/gün		Asiklovir 400-800 mg oral x 2 veya 3/gün
	Famsiklovir 250 mg oral x 2/gün		Famsiklovir 500 mg oral x 2/gün

Genital herpeste destek tedavi

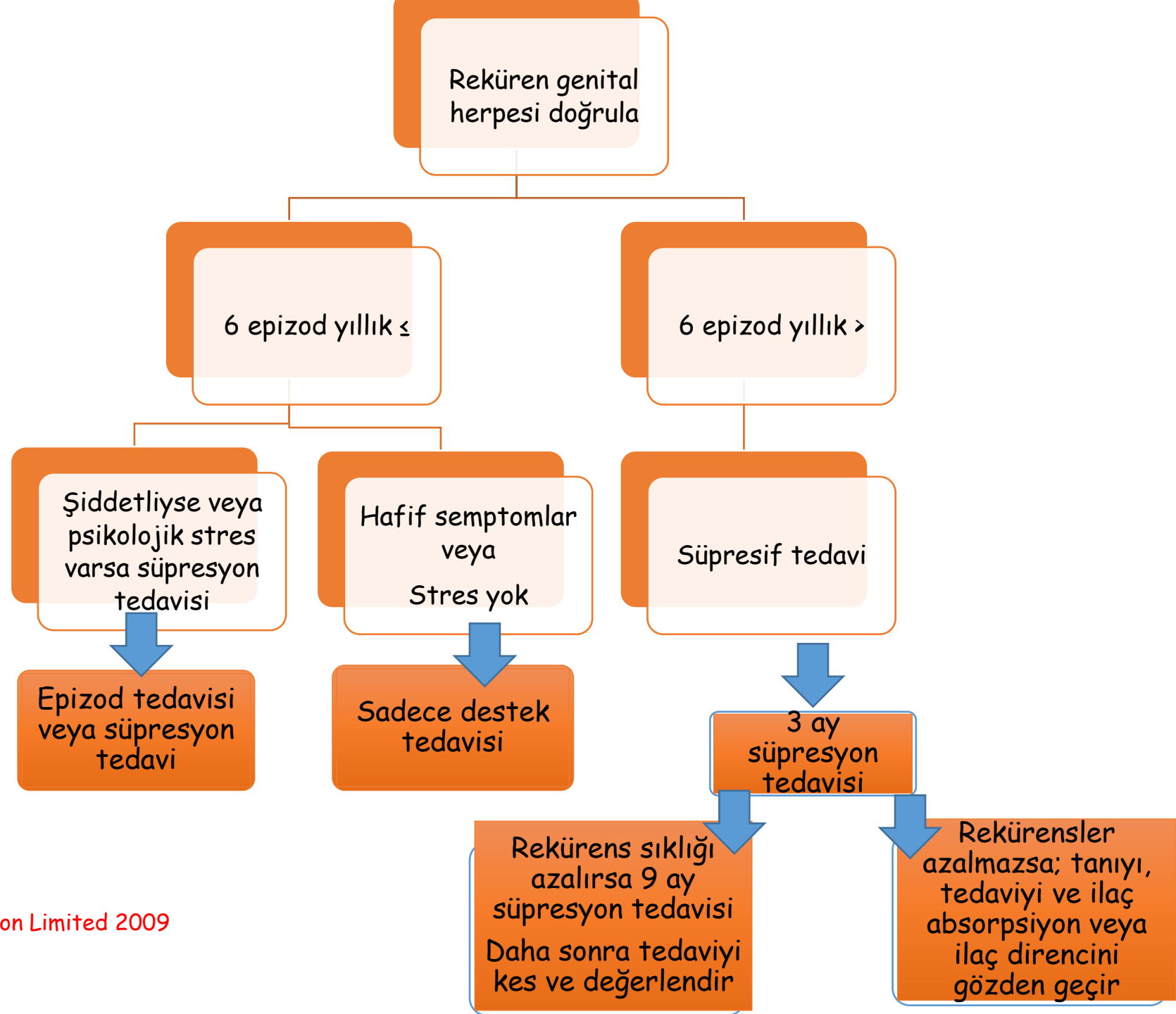
- Lignokain/lidokain jel ve pomadla kullanılabilir
- Benzokain duyarladırıcı özelliği fazla bu nedenle önerilmez
- Şiddetli dizürisi olan kadınlarda suyla ıslatma, salinle yıkama ağrıyı azaltır

Genital herpes süpresyon

- Yilda ≥ 6
- Rekürens $10 \leq$ ise valasiklovir 500 mg/gün
- Rekürens ≥ 10 ise valasiklovir 250 mg x 2 /gün veya 1000 mg/gün

Süpresyon tedavisi ne kadar sürmeli?

- En az 2 rekürens aralığını kapsamalı
- Süpresyon için hastalar mutlaka yılda bir kez değerlendirilmeli
- Hastanın isteği, nükslerin sıklığı önemli
- Kısa süreli süpresyonlarda uygulanabilir (tatil, sınav dönemi gibi)



Süpresyon tedavisinde kan tetkikleri

- Rutin kan tetkikleri önerilmez
- Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda dozlar gözden geçirilmeli

Böbrek hastalığı olanlarda antiviral dozları

DOSE REDUCTIONS FOR ACYCLOVIR, VALACYCLOVIR AND FAMCICLOVIR IN PATIENTS WITH RENAL DISEASE						
Indication	Acyclovir		Valacyclovir		Famciclovir	
	Creatinine clearance (ml/min)	Adjusted dose	Creatinine clearance (ml/min)	Adjusted dose	Creatinine clearance (ml/min)	Adjusted dose
Primary genital herpes simplex	<10	200 mg po BID	10–29	1 g daily	20–39	125 mg BID
			<10	500 mg daily	<20	125 mg daily
Recurrent genital herpes simplex	<10	200 mg po BID	<30	500 mg daily	40–59	500 mg BID × 1 day
			20–39		500 mg once	
			<20		250 mg once	
Chronic suppression of herpes simplex	<10	200 mg po BID*	<30	500 mg q48 h or daily	20–39	125 mg BID
			<20		125 mg daily	
Recurrent orolabial herpes simplex	<10	200 mg po BID*	30–49	1 g BID × 1 day	40–59	750 mg once
			10–29	500 mg BID × 1 day	20–39	500 mg once
			<10	500 mg once	<20	250 mg once
Herpes zoster	10–25	800 mg po TID	30–49	1 g BID	40–59	500 mg BID
	<10	800 mg po BID	10–29	1 g daily	20–39	500 mg daily
			<10	500 mg daily	<20	250 mg daily
Immunocompromised patients with mucocutaneous herpes simplex; for iv acyclovir, also herpes encephalitis and disseminated zoster	25–50	5–10 mg/kg iv q12 h				
	10–24	5–10 mg/kg iv q24 h	10–29	1 g daily*	20–39	500 mg daily*
	<10	2.5–5 mg/kg iv q24 h	<10	500 mg daily*	<20	250 mg daily*

*Not specifically FDA-approved for this indication.

Asemptomatik HSV-2 enfeksiyonu

- Seroloji pozitif
- Semptom yok
 - Epizodik tedaviye gerek yok
- Seropozitif HSV-2; 500 mg/gün valasiklovir alımı, seronegatif-HIV negatif partnere bulaşı %50 önler

HSV bulaşını kondom ne kadar önler?

- HSV/HIV serodiskordans heteroseksüel çiftlerde
 - Erkekten kadına bulaşı %98 önler
 - Kadından erkeğe bulaşta anlamlı bir koruyuculuk yok

Sünnetin GH bulaşını önlemede katkısı nedir?

- Sonuçlar çelişkili
- En kapsamlı çalışmada sünnetli partneri olan kadınlarda HSV-2 bulaş sıklığı belirgin azdı
- Sünnet erkeklerde HSV-2'yi azaltır (ama sonuçlar tutarlı değil)

Genital herpes Serviks kanseri riskini artırır mı?

Hayır

McMillan A, Springer London Dordrecht Heidelberg New York, 2009

Seronegatif partneri genital herpesten korunmanın en optimal yolu nedir?

Çiftlerin cinsel temas öncesi antiviral kullanımı işe yarar mı?

- Yeterli data yok
 - Tam koruma yolu yok
 - Kondom bulaşı azaltır
 - En etkili yöntem antiviral tedavi ve aşı
 - Asiklovir, famsiklovir ve valasiklovir kullanımı hem semptomları azaltır hem de viral saçılmayı azaltır
 - Tek doz valasiklovir saçılmayı %14 azaltır
-
- Günde 1 kez 500 mg valasiklovir ve kondom kullanımı ile herpesin eşler arası bulaşını %48 azaltır (plasebo kontrollü)
 - Cinsel temastan 12 saat içinde vajinal tenofovir uygulanması HSV-2'yi %50 azaltır
 - Aşı; henüz lisanslı aşı yok, Faz II çalışma var

Genital herpes varlığında

- Prodromal evrede, aktif enfeksiyon varlığında ve iyileştikten sonraki 2-3 gün cinsel temastan kaçınmak önemli
- Antiviral ilaç öner
- Asemptomatik evrede bulaş olabildiğini hatırlat
- Süpresyon tedavisi partnere bulaşı önlemede etkili
- Başka veneryal hastalık var mı?

Genital herpes-HIV ilişkisi

- 55 prospektif çalışmanın meta analizi
- Genital HSV enfeksiyonu HIV geçişini 3 kat artırıyor
- Genital HSV baskılama tedavisi HIV enfeksiyonu bulaşını azaltmaz
- Antiviral tedaviler viral saçılımı tam durdurmaz
- HSV-2 aşılıları HIV'i önlemede ek fayda sağlayabilir

İmmün yetmezlikli, asiklovire dirençli, semptomatik hasta
PCR veya kültürle doğrula

3-5 gün sonra yeni lezyon çıkışı varsa asiklovir
800 mg x 5/gün veya valasiklovir 1 gr x 2 veya
famsiklovir 750 mg x 2 ; 5 gün

%1 foscarnet krem veya %1 sidofovir jel
Alternatif

Trifluridin jel 8 saatte bir tek başına yada interferonla-alfa ile birlikte
Veya topikal imikvimod x 3 hafta

Foscarnet 40 mg/kg IV 8 saatte bir
veya IV sidofovir 5 mg/kg haftalık

Asiklovire dirençli genital herpes

- Brinsidofovir
- İmikuimod
- Topikal sidofovir
- Helikaz primaz inh. (Faz III çalışma)

El-Haddad D, Antiviral Res 2016
Voigt S, Transpl Infect Dis 2016
Tandon S, Dermatol Ther 2017
Epstein JB Support Care Cancer 2016

Gelecek vadeden antiviraller

Approach	Drug	Described indication	Treatment approach	Phase	Identifier					
Small molecule inhibitors	Amenamevir (ASP2151)	Labial, facial or genital herpes simplex episodes	Inhibition of viral helicase-primase (oral)	III	NCT01959295 NCT02209324					
	Pritelivir (AIC316)	Labial HSV	Inhibition of viral helicase-primase (topical)	II	NCT02871492					
Gene editing	Gene editing therapy (BD111)	Cryopreserved amniotic membrane (prokera slim)	Herpes simplex dendritic keratitis	Anti-inflammatory, anti-scarring and antiangiogenic (topical)	NA	NCT04598282				
					Approach	Drug	Described indication	Treatment approach	Phase	Identifier
					Brincidofovir (CMX001)	VCL-HB01, VCL-HM01	Genital herpes simplex type 2	Plasmid DNA (intramuscular injection)	I/II	NCT02837575, NCT02030301
Biopharmaceuticals/ therapeutic vaccines	Monoclonal gB-antibody (HDIT101)	Natural products	Kanuka medical grade honey	Herpes simplex labialis	Lesion healing (topical)	NA	ACTRN12615000648527			
			<i>Hypericum perforatum</i> , <i>Calendula officinalis</i> and 5% copper sulfate (dynamiclear)	Herpes simplex labialis	Lesion healing (topical)	NA	ACTRN12618000890235			
			Neem based lip balm	Herpes simplex labialis	Lesion healing (topical)	I	NCT00985335			
	Monoclonal gD-antibody (UB-621)	Immunomodulatory	BOR15001L7	Herpes simplex labialis	Lesion healing (topical)	II	NCT03977792, NCT02582086			
			Botulinum toxin type A	Herpes simplex labialis	Prophylaxis (intramuscular injection)	NA	NCT01225341			
			ZEP-3	Herpes simplex labialis	Lesion healing (topical)	II	NCT02483182			
Monoclonal antibody film (MB66)	Squaric acid dibutyl ester (SADBE)	Prevention of recurrent	Enhancement of immune system (topical)	II	NCT02965781					

Amenamevir: Faz III çalışma sonuçları

Tek doz 1200 mg prodromal evrede kullanılıncaya plaseboya göre iyileşme daha hızlı, rekürens az

Gebelerde HSV

Kadınların %21' HSV-2 seropozitif

Gebelerde HSV-1 ve HSV-2 serolojisi %2 pozitif

Seronegatif gebelerin %10'una, seropozitif partnerlerinden genital HSV-2 geçişi olmakta

Rekürren genital herpesli kadınların %75'inde gebelikte rekürrens olur

Rekürren genital herpesli kadınların %14'ünde doğumda prodromal belirti veya klinik rekürrens görülür

Sheffield JS, Obstet Gynecol 2006
Watts DH, Am J Obstet Gynecol 2003
Brown ZA, JAMA 2003

Primer HSV tedavi edilmeli

İlk trimester enfeksiyonda; koryoretinit, mikrosefali, spontan abortus

Rekürren genital herpes olanlarda 36. gebelik haftasında süpresyon tedavisi verilmeli

Viral saçılma azalır

Doğuma yakın aktif lezyonları azaltır

Sezaryenle doğumları azaltır

Gebelerde rutin HSV arařtırılím mı?

Hayır

- The American College of Obstetrics and Gynecology maliyetler nedeniyle rutin taramayı önermiyor
- GH hikayesi olanlarda arařtırma öneriliyor
- Gebelerde rutin HSV araştırması için yeterli data yok

ACOG Committee on Practice Bulletins. *Obstet Gynecol* 2007

Gebelerde en güvenli antiviral

- Asiklovir
- Kategori B
- Gastroşizis (erken dönem antiviral kullananlar da bildirilmiş, ancak antiviral kullanmamış GH öyküsü olanlarda da gastroşizis vakaları bildirilmiş)

Gebelikte GH bulaşan ya da bulaşma riski olanlarda fetüsü korumak için;

- Reküren herpesi olan gebede 36. gebelik haftasından itibaren antiviral
- 3. trimesterde primer GH gelişirse doğuma kadar antiviral tedavi

Endikasyon	Asiklovir	Valasiklovir
Primer veya ilk epizod	Oral 400 mg x 3/gün, 7-10 gün	Oral 1 gr x 2/gün, 7-10 gün
Semptomatik rekürensler	Oral 400 mg x 3/gün, 5 gün 800 mg x 2/gün, 5 gün	Oral 500 mg x 2/gün, 3 gün 1 gr /gün, 5 gün
Günlük süpresyon	Oral 400 mg x 3/gün, 36. hafta, doğuma kadar	Oral 500 mg x 2/gün, 36. hafta doğuma kadar
Şiddetli veya dissemine hastalık	İV 5-10 mg/kg 8 saatte bir, 2-7 gün, sonra oral tedavi 10 gün	

Aktif GH olan gebede doğum nasıl olmalı?

- Sezaryen doğum
- Dikkat: Doğumdan 24 h önce membran rüptürü olduysa sezaryen neonatal herpesi önleyemeyebilir

- Aktif lezyonu olanlar
- Prodromal evre (vulvar ağrı, yanma); viral saçılma fazla



- Gebe kadın kalça, sırt veya uylukta aktif herpes lezyonu varsa;
- Vajinal doğum
- Lezyonel bölge kapatılarak infantın teması kesilir

Çocukta HSV tedavisi

- Çocuk hasta kilosu 40 kg veya ↑ ise yetişkin dozu verilmeli

- Primer enfeksiyon

- Rekürren

- Oral d

- Neona

14-21

Primer enfeksiyon	Asiklovir Oral 40-80 mg/kg/gün, 3-4 doza bölünmüş olarak Günlük max. 1 gr 7-10 gün veya iyileşinceye kadar
Rekürren enfeksiyon	≥12 yaş, oral Asiklovir 200 mg x 5 /gün, 5 gün Asiklovir 800 mg x 2 /gün, 5 gün Asiklovir 800 mg x 3/gün, 2 gün
Süpresyon	≥12 yaş, oral Asiklovir 400 mg/gün

yok

bir,



Teşekkürler...