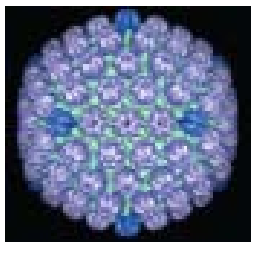
Έρπητας Γεννητικών Οργάνων και ο Ρόλος της Κατασταλτικής Θεραπείας

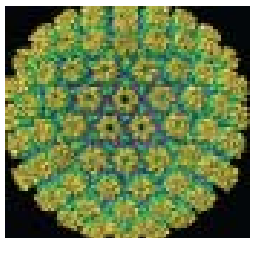
ΜΙΧΑΗΛ ΑΡΑΜΠΑΤΖΗΣ
Ιατρός Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος

1

Αίτια

- Herpes simplex virus 2 (85%)
- Herpes simplex virus 1 (15%)





2

Φυσική Ιστορία

- Βλενογοννοδερματική έκθεση
- Πρωτολοίμωξη συμπτωματική ή ασυμπτωματική
- Παραμονή σε νευρώνες αισθητικών/αυτονόμων νωτιαίων γαγγλίων ιερών νεύρων
- Περιοδικές υποτροπές

3

4

Νοσηρότητα

- Πόνος (νευραλγία - ισχιαλγία, άλγος στην οσφύ ή το περίνεο), δυσφορία, erythema multiforme
- Σε 180 ημέρες υποτροπή 80% με HSV2 και 40% με HSV1
- Κοινοί εκλυτικοί παράγοντες:
- Τραύμα π.χ. σεξουαλική επαφή, υπεριώδης ακτινοβολία, έμμηνος ρύση, λοίμωξη ή άλλη νόσος, ψυχολογικό στρες.
- Σε μερικά άτομα ο έρπης είναι ένα χρόνιο υποτροπιάζον πρόβλημα που μπορεί να διαρκεί εφ' όρου ζωής.
- Μεγάλη ψυχολογική νοσηρότητα της νόσου (υποκειμενικοί παράγοντες)

5

Μαρτυρίες

- Είμαι 30 ετών. Στην ηλικία των 22 ετών κόλλησα έρπητα. Έγινα πολύ καταθλιπτική. Αισθανόμουν ντροπιασμένη και βρώμικη.
- Είμαι τόσο θυμωμένος που θέλω να ουρλιάξω.

6

Μετάδοση νόσου

- Άτυπες μορφές
- Υποκλινικές υποτροπές
- Ασυμπτωματική παραγωγή και διασπορά ιικών σωματιδίων 10% ημερών

7

Αντιμετώπιση υποτροπών

Ανυπαρξία 100% αποτελεσματικής θεραπείας/ίασης

1. Υποστηρικτική θεραπεία
   - Μαλακτικά ή τοπικά αντιβιοτικά
   - Αναλγησία
2. Θεραπεία υποτροπών ανά επεισόδιο
3. Κατασταλτική θεραπεία

8

Ποιοι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν κατασταλτική θεραπεία;

- Κριτήριο εν χρήσει: >6 επεισόδια ανά έτος (μείωση 70-80%) 1/3 ασθενών
- Ο ασθενής μπορεί να λάβει κατασταλτική θεραπεία με λιγότερα επεισόδια ανά έτος αν ο δερματολόγος του το κρίνει ορθό
- Καλή συνεργασία με τον ασθενή

Συχνότητα Υποτροπών, Νοσηρότητα, Δυνατότητα μετάδοσης
Κόστος, Ενόχληση λήψης

9

Κατασταλτική θεραπεία

Προοπτικές νεων χρήσεων

Μείωση ασυμπτωματικής διασποράς ιού μετά την πρωτολοίμωξη (μη εγκεκριμένη χρήση) x 1 έτος Βαλακυκλοβίρη 1g OD.
Martens et al, Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology 2009
Μείωση κλινικής μετάδοσης ιού μετά την πρωτολοίμωξη (μη εγκεκριμένη χρήση) x 1 έτος Βαλακυκλοβίρη.
Handsfield et al, Sexually Transmitted Diseases 2007

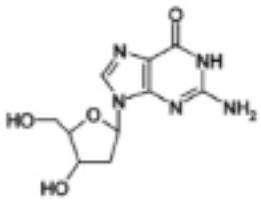
10

Κατασταλτική θεραπεία έρπητα γεννητικών οργάνων

Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, CDC 2006

Ανοσοεπαρκείς

- Ακυκλοβίρη 400mg per os δις ημερησίως
- Βαλακυκλοβίρη 500mg per os άπαξ ημερησίως
- Βαλακυκλοβίρη 1000mg per os άπαξ ημερησίως
- Φαμκυκλοβίρη 250mg per os δις ημερησίως



⇨

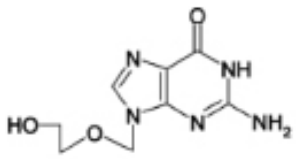
11

Κατασταλτική θεραπεία έρπητα γεννητικών οργάνων

Ακυκλοβίρη

Συνολική ημερήσια δόση 800mg
Ακυκλοβίρη 200mg QID
Ακυκλοβίρη 400mg BID

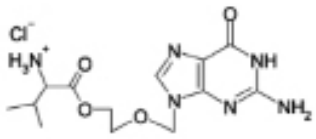
- Μεγάλη εμπειρία - μακροχρόνια χορήγηση μέχρι και 11 χρόνια
- Εγκεκριμένο για παιδιά
- Αντοχή < 0,5% ανοσοεπαρκείς
- Αντοχή ~5% ανοσοκατεσταλμένοι



12

Κατασταλτική θεραπεία έρπητα γεννητικών οργάνων

Βαλακυκλοβίρη



Βαλακυκλοβίρη 250mg BID
Βαλακυκλοβίρη 500mg OD
Βαλακυκλοβίρη 1000mg OD

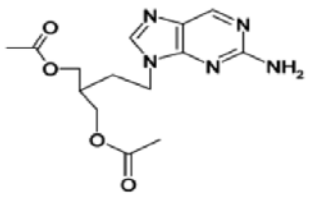
- Προφάρμακο ακυκλοβίρης - αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα
- Βαλακυκλοβίρη ισοδύναμη κλινικά με Ακυκλοβίρη
- Δόση 500mg OD ικανοποιητική σε <10 υποτροπές ανά έτος
- Σε >10 υποτροπές ανά έτος συνιστάται δόση 1g

13

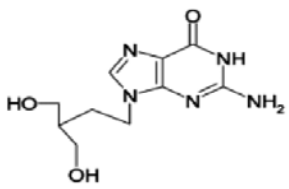
Κατασταλτική θεραπεία έρπητα γεννητικών οργάνων

Φαμκυκλοβίρη

Φαμκυκλοβίρη 250mg BID
Προφάρμακο πενκυκλοβίρης - αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα
Φαμκυκλοβίρη ισοδύναμη κλινικά με Ακυκλοβίρη



Φαμκυκλοβίρη



Πενκυκλοβίρη

14

Κατασταλτική θεραπεία: Βαλακυκλοβίρη ή Φαμκυκλοβίρη;

- Μετα-ανάλυση (no=14): Ακυκλοβίρη, Βαλακυκλοβίρη, Φαμκυκλοβίρη παρόμοια αποτελεσματικά
- Καμία διαφορά 500/1000mg βαλακυκλοβίρη
- 500 OD Φαμκυκλοβίρη αναποτελεσματική
- Μία φορά ημερησίως μόνο η Βαλακυκλοβίρη αποτελεσματική

Lebrun-Vignes et al. J Am Acad Dermatol 2007; 57:2.

Απευθείας σύγκριση: Ισοδύναμα κλινικά αλλά η βαλακυκλοβίρη λίγο καλύτερη στην ασυμπτωματική διασπορά του ιού HSV2 (1,2% έναντι 3,2% μέρες)
Επιφύλαξη όταν δίδεται σε οροθετικό μέλος ζευγαριού με σκοπό τη μείωση της μετάδοσης

Wald et al. Comparative Efficacy of Famciclovir and Valacyclovir for Suppression of Recurrent Genital Herpes and Viral Shedding. Sexually Transmitted Diseases 2006; 33:9.

15

Για πόσο χρονικό διάστημα δίνεται η κατασταλτική θεραπεία;

- Διακοπή (6-12 μήνες) και επανεκτίμηση
- Μείωση υποτροπών μέχρι και κατά 80%
- Επανεκτίμηση, συνήθως μετά από 2 υποτροπές
- Επανέναρξη κατασταλτικής θεραπείας
- Η ακυκλοβίρη έχει δοθεί για μεγάλες περιόδους, μέχρι και 10-12 έτη
- Σύντομα διαστήματα κατασταλτικής θεραπείας σε περιόδους stress

16

Κατασταλτική θεραπεία: Τι επιτυγχάνεται

- Μείωση αριθμού (κλινικών) υποτροπών (συμπτώματα, πόνος, δυσαρέσκεια κ.ά.)

Μείωση τάξης 80%

- Μείωση της μεγάλης ψυχολογικής νοσηρότητας/επιβάρυνσης της νόσου (υποκειμενικοί παράγοντες)
- Μείωση επισκέψεων στον ιατρό/οικονομία
- Μείωση ασυμπτωματικής διασποράς ιού

Μείωση τάξης 75-80%

- Μείωση μετάδοσης ιού

Μείωση τάξης 48% με βαλακυκλοβίρη

17

Ελάττωση μετάδοσης ιού κατά την κατασταλτική θεραπεία

- Μείωση της ασυμπτωματικής διασποράς του ιού, ακυκλοβίρη, βαλακυκλοβίρη, φαμκυκλοβίρη.

Wald A, et al. Ann Intern Med 1996; 124:8–15.

- Παραμονή κάποιου ποσοστού ασυμπτωματικής διασποράς του ιού.

Bowman CA, et al.Int J STD AIDS 1990; 1(3):174–177.

- 1494 μονογαμικά ετεροσεξουαλικά ζεύγη οροδιαφέροντα για HSV-2 παρουσίασε υποτροπές σε 2.3% στην ομάδα placebo και σε 0.5% στην ομάδα βαλακυκλοβίρης [relative risk 0.23, 95% confidence interval (CI) 0.1-0.7, P=0.006]. Με ορομετατροπή, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 3.8% και 1.9%.

- relative risk 0.50, 95% (CI) 0.3–0.9, P=0.04.

- Προστασία ίδια σε άντρες και γυναίκες, άρχισε αμέσως.

Corey L, et al. N Engl J Med 2004 Jan 1; 350(1):11–20.

18

HIV

- Οι HSV1 & HSV2 αποτελούν συμπαράγοντες λοίμωξης με HIV
- Ο ιός HIV εκλύεται σε μεγάλη ποσότητα από τα ερπητικά έλκη
- Σοβαρότερη νόσος σε ασθενείς με HIV
- Περισσότερες υποτροπές

Κατασταλτική Θεραπεία

Χρησιμοποιούνται λίγο μεγαλύτερες δόσεις σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς

- Ακυκλοβίρη: per os 400-800mg BID ή TID
- Βαλακυκλοβίρη: per os 500mg BID
- Φαμκυκλοβίρη: per os 500mg BID

19

Έγκυες

- Νεογνικός έρπης, σοβαρές επιπλοκές
- Μετάδοση κυρίως κατά τον τοκετό
- Στάνταρ πρακτική σε παρουσία ερπητικών βλαβών κατά τον τοκετό: καισαρική τομή
- Κατασταλτική θεραπεία: Ακυκλοβίρη, per os, 400mg BID
- Οροθετικές για HSV, δε συνιστάται κατασταλτική θεραπεία
- Υποτροπιάζων έρπης γεννητικών οργάνων: 1-4% πιθανότητα μετάδοσης στο νεογνό, δε συνιστάται κατασταλτική θεραπεία

- Πρωτολοίμωξη
  - 1ο-2ο τρίμηνο κατασταλτική θεραπεία τον τελευταίο μήνα της κύησης χωρίς έγκριση
  - 3ο τρίμηνο αυξημένη πιθανότητα μετάδοσης (20-50% στις 6 τελευταίες εβδομάδες)
  - Καισαρική/κατασταλτική

22

Κίνδυνος κατασταλτικής θεραπείας: εφησυχασμός του ασθενούς και υιοθέτηση επικίνδυνης συμπεριφοράς

Επιδημιολογικά μέτρα (I)

- Χρήση προφυλακτικών
- Αποχή σε περιόδους ενεργού νόσου
- Πληροφόρηση του ασθενούς για τη φυσική πορεία της νόσου
- Πληροφόρηση του ασθενούς για ασυμπτωματική διασπορά ιού

20

Μεταμοσχευθέντες - μυελός οστών και συμπαγή όργανα

- Ακυκλοβίρη, per os, 400mg TID or IV, 5mg/kg TID
- Βαλακυκλοβίρη, per os, 1g TID

21

Παρενέργειες αντιερπητικών φαρμάκων

Αξιοσημείωτα ασφαλή φάρμακα

Εμπειρία άνω των δέκα ετών έχει δείξει ότι η κατασταλτική χορήγηση ακυκλοβίρης, βαλακυκλοβίρης και φαμκυκλοβίρης είναι γενικά ασφαλής και δεν έχει δείξει αξιοσημείωτη τοξικότητα.

Ο φόβος ανάπτυξης αντοχής απεδείχθει ανεδαφικός

- Νεφροτοξικότητα
- Σύγχυση, τρόμος, σπασμοί με IV ακυκλοβίρη
- Ουραιμικό-αιμολυτικό σύνδρομο / αιμολυτική θρομβοπενική πορφύρα σε ασθενείς HIV, μεταμοσχευθέντες που λαμβάνουν Βαλακυκλοβίρη >8g ημερησίως

Δεν αναφέρονται αξιοσημείωτες αλληλεπιδράσεις

23

Κίνδυνος κατασταλτικής θεραπείας: εφησυχασμός του ασθενούς και υιοθέτηση επικίνδυνης συμπεριφοράς

Επιδημιολογικά μέτρα (II)

- Πληροφόρηση του ασθενούς για τους νεογνικούς κινδύνους
- Αναφέρεται μετάδοση του ιού υπό κατασταλτική θεραπεία

ID