

HERPES SIMPLEX OG GRAVIDITET

Arbejdsgruppens sammensætning:

Tom Weber, Morten Lebech, Margrethe Møller, Birgitte Bruun Nielsen, Bent Faber Vestergaard.

Indledning

Neonatal herpes er en livstruende sygdom og medfører også en stor risiko for permanente handicaps hos barnet. Sygdommen erhverves oftest ved smitte fra moderen i forbindelse med fødslen, men kan også være forårsaget af smitte efter fødslen eller i sjældne tilfælde transplacental smitte før fødslen. Der har i de sidste 10-20 år været stor usikkerhed vedrørende kontrol og behandling af herpes genitalis i graviditeten, spændende fra elektivt sectio ved en anamnese med herpes genitalis, over hyppige podninger i sidste del af graviditeten med usikkerhed om konsekvensen af svar på disse podninger, til en total "laissez faire" holdning, hvor man intet gjorde pga problemets ringe omfang. Det er derfor vigtigt at opstille retningslinier, der balancerer den ringe risiko for en meget alvorlig lidelse mod belastningen ved et intensivt undersøgelsesprogram og mod risikoen ved elektiv/akut sectio for at undgå kontamination af barnet ved en vaginal fødsel.

Problemets omfang / baggrund for guidelines

Prævalens / incidens / transmission

I Danmark og Sverige har ca. 30 % antistoffer mod Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) (primært herpes genitalis) (1,2), og ca. 80% antistoffer mod HSV-1 (primært øjen og oro-labial affektion) (18). I Sverige har ca. 70 % af de HSV-2 negative antistoffer mod HSV-1, der giver en vis beskyttelse (2)."

Risiko for neonatal infektion er i Danmark ca. 5 per 100.000 (3), og i Stockholm ca. 7 per 100.000 (4).

Risiko for intrauterin infektion er skønnet til 5 % af risikoen for neonatal infektion, dvs. 2,5 per 1 mill. fødsler.

Den for moderen livstruende disseminerede HSV infektion i 3. trimester er formentlig endnu sjældnere, i litteraturen kun beskrevet hos 22 gravide (6,7).

Hos asymptomatiske mødre i fødsel finder et stort amerikansk materiale virusudskillelse fra cervix og/eller vagina hos 0,35% (56/15.923) og 19% (10/52) af disse fik et barn med neonatal herpes (8).

Asymptomatisk virusudskillelse er øget i de første 3 mdr. efter en primær HSV-2 infektion (12).

De fleste (70-80%) af de mødre, der får børn, der udvikler neonatal herpes, har ikke haft symptomer på herpes genitalis ved fødslen (3,12).

Ved primær herpesinfektion tæt på fødselstidspunktet (hvor HSV antistof endnu ikke er påviselig) er risikoen for perinatal smitte meget stor (30-40%) (8,9).

Ved residiverende herpes infektion, hvor barnet er delvis beskyttet af materielle antistoffer, er risikoen for neonatal infektion meget lille (0-3%) (8,10). I et arbejde med residiverende herpes med positiv HSV dyrkning og kliniske symptomer hos moderen fandtes 0 af 34 børn med neonatal smitte, og i et studie med positiv dyrkning hos asymptomatiske mødre var 1 af 34 børn blevet smittet.

Ved en gennemgang af Landspatientregisteret 1977-91 (862.298 fødsler) fandtes kun en nyfødt med sequelae efter klinisk erkendt maternel residiverende herpes ved fødslen (3).

Smitteveje

Herpes genitalis erhverves ved samleje (oftest HSV-2) eller oralsex (oftest HSV-1) med en HSV-inficeret person.

60-90% der smitter deres seksualpartner med genital herpes er ikke selv klar over at de har herpes, men ca. halvdelen af disse kan rapportere at have haft læsioner foreneligt med residiverende genital herpes. Hovedparten (>70%) bliver smittet med HSV under asymptomatisk udskillelse af virus eller i forbindelse med atypiske læsioner hos partneren (19).

I et studie der i ca. et år fulgte par hvor kun den ene part havde kendt herpes genitalis, blev 16,9% (11/65) af HSV-2 antistof negative kvinder smittet. Den årlige transmissions risiko var 31,8% for "modtagelige" kvinder der var både HSV-1 og 2 antistof negative, sammenlignet med 9,1% hvis kvinden havde antistoffer mod HSV-1 (20).

Hovedparten af børn med neonatal herpes er smittet under fødslen via fødselskanalen, og normalt er indgangsporten øjne eller oro-pharynx. Smitte af barnet sker derimod sjældent in utero (se "transmission").

Børn med neonatal herpes der er født ved sectio før vandafgang, kan være smittet enten in-utero eller smittet af mater, familie eller personale efter fødslen. Således fandt et dansk materiale, at 23% (7/30) smittede børn var født ved sectio, og heraf to børn ved sectio før vandafgang.

Foetale/neonatale skader

Intrauterin infektion er symptomgivende indenfor 1-2 døgn postpartum, og viser sig ved; hud- vesikler og ar, chorioretinitis, CNS affektion med bla. microcephali og hydrocephalus, eller dissemineret infektion (multiorgan affektion). I en litteratur oversigt over 71 publicerede tilfælde af intrauterin HSV infektion rapporteres 7% (5/71) relateret til HSV type 1, og 61% (43/71) til HSV-2, for 32% (23/71) fandtes virustype ikke angivet. 59% (42/71) af børnene var præmature og 24% (17/71) SGA (5).

Ved neonatal infektion starter symptomerne normalt indenfor 5-15 dage efter fødslen (5,12). Sygdomsbilledet strækker sig fra lokaliseret muco-cutan affektion (SEM: "skin-eye-mouth"), til CNS affektion (meningo-encephalitis) med eller uden SEM, og til dissemineret infektion med bla. encephalitis, pneumoni og hepatitis (11,12).

Prognosen er afhængig affektionsgraden, og af tidlig diagnostik og behandling. Ubehandlet vil mortaliteten ved CNS affektion være 50%, og ved dissemineret infektion 90% (21).

Selv ved hurtig institution af antiviral behandling vil over 50% dø eller få svære sequelae. I et japansk arbejde af 145 børn behandlet for neonatal herpes, havde 59% (85/145) dissemineret sygdom, 19% (27/145) primært encephalitis og 23% (33/145) SEM; hyppigheden af død eller svære sequelae i de tre grupper var 66%, 70% og 0% respektivt (22).

Diagnostik

Ved symptomer på herpes genitalis (smerter, vesiculært exanthem) kan diagnosen bekræftes ved podning fra det afficerede område. Undersøgelsen foretages ved påvisning af HSV-antigen (ELISA) eller ved isolation af infektiøst HSV (dyrkning, PCR teknik) som har bedre sensitivitet. Et negativt fund udelukker ikke aktuel herpes.

Ved mistanke om et primært udbrud bør der tages en blodprøve for HSV-antistof samtidig, eller så snart en positiv dyrkning foreligger. Antistoffer kan først påvises 2-3 uger efter den primære infektion og holder sig livsvarigt. Serokonversion er udtryk for primær infektion.

Kendskab til HSV-IgG immunstatus kan være indiceret både for den gravide - og i tilfælde af seronegativitet også fra partneren. Hos HSV-seropositive kan IgG evt. typebestemmes og det kan afklares om personen er smittet med HSV type 1, HSV-2 eller begge HSV typer.

Positiv HSV-1 og negativ HSV-2 udelukker ikke første-gangs genital herpes (non-primær).

Behandling / profylakse

1.Sectio:

Tidligere anbefaledes sectio ved fødslen, hvis den sidste (ugentlige) podning var pos for HSV (13). Da ugentlige podninger ikke kunne forudsige virusudskillelse på fødselstidspunktet (10), blev dette for ca 10 år siden efterfulgt af en politik, hvor kun et aktivt udbrud på fødselstidspunktet indicerede sectio, medførende et klart fald i sectiofrekvensen på denne indikation (13). Imidlertid er der nu yderligere blødt op for denne politik, idet risikoen for smitte ved residiverende herpes er lille (0-3%) (se ovenstående og (3)), og da hovedparten af virusudskillere alligevel vil være asymptomatiske og uden klinisk udbrud på fødselstidspunktet (14). En analyse af fordele / ulemper ved akut sectio p g a klinisk herpesrecidiv fundet under fødslen viste, at et undgået tilfælde af neonatal herpes "kostede" 0,57 maternelle dødsfald (15).

Ved primær herpes genitalis er der derimod en stor risiko for smitte, hvorfor sectio anbefales, indtil opheling af læsionerne og positive maternelle antistoffer er tilstede. Herefter er risikoen for barnet formentlig som for residiverende herpes (9,16), selv om et arbejde viser, at asymptomatisk virusudskillelse de første 3 måneder efter ophelingen af primær herpes findes tre gange hyppigere end ved residiverende herpes i øvrigt (24).

-

2.Aciclovir-behandling:

Aciclovirbehandling er ikke fundet teratogent, ej heller ved anvendelse i 1.trimester (12), men behandling tidligt i graviditeten anbefales kun ved svær sygdom (12). I sidste halvdel af graviditeten kan man også anvende aciclovir profylaktisk, idet denne svarer til behandling af præmature nyfødte.

Profylaktisk behandling de sidste 3-4 uger af graviditeten kan nedsætte antallet af både symptomatiske og asymptomatiske perioder med virusudskillelse (12). En signifikant nedsat sectiofrekvens fandtes dog kun i de arbejder, hvor der var førstegangs herpes udbrud i den aktuelle graviditet (16,19).

Lokalbehandling med aciclovir mod genital herpes er virkningsløst (12).

Guidelines

Generelt medfører en primær herpes genitalis stor risiko for neonatal smitte, hvorimod recidiverende herpesudbrud kun udgør en meget lille smitterisiko for den nyfødte.

Guidelines retter sig derfor først og fremmest mod forebyggelse og behandling af neonatal smitte efter primær maternel herpesinfektion.

Kontrol og eventuelle tiltag ved recidiverende herpes er kontroversielt, men da tilstanden af mange gravide opfattes som et problem, og da perinatal smitte ikke kan udelukkes, er der i det følgende også guidelines for denne tilstand.

1. Følgende definitioner anvendes:

- a. Primær herpes: første udbrud af herpes type 1 eller 2
- b. Non-primær herpes: førstegangsudbrud af herpes type 1 eller 2, med antistoffer mod den anden herpestype
- c. Recidiverende herpes: udbrud af herpes type 1 eller 2, med antistoffer mod den aktuelle herpestype
- d. Første-gangs herpesudbrud: første klinisk erkendte herpesudbrud - kan være primært, non-primært eller recidiverende udbrud. Diagnose stilles ved viruspåvisning og antistof-bestemmelse.

Udredning af herpesstatus:

2. Alle gravide oplyser, om de og deres partner har kendt herpes - evt som en del af et spørgeskema vedr. generelle graviditetsrelaterede spørgsmål.
3. Hvis den gravide angiver at have haft herpes og immunstatus ikke er kendt, anbefales henvendelse på fødestedet ved førstkomende udbrud mhp. podning fra læsionen og bestemmelse af herpes titer. Man kan herved vurdere, om der har været tale om primær herpes, recidiverende herpes, eller en tilstand der ikke er herpesbetinget. Selv om der er negativ dyrkning, betragtes tilfældet som et herpesrecidiv, hvis der er positiv herpestiter.

Forebyggelse af primær herpes:

4. Hvis den gravide ikke mener at have haft herpes, men hendes partner har residiverende herpes, er der risiko for smitte med primær herpes infektion og parret bør anbefales kondom de sidste 6 uger af graviditeten (9,17) (EvidensII). Forholdene kan evt udredes med herpestiterbestemmelse af den gravide og evt partner.
5. Ved primært/non-primært herpesudbrud eller mistanke om dette (titer foreligger endnu ikke) behandles med aciclovir 200 mg x 6 i 5 dage. Hvis udbrud efter 34 graviditetsuger, overvejes elektivt sectio, som dog kan undlades, hvis der er positive *typespecifikke* antistoffer. (9,17) (Evidens I).

Recidiverende herpes:

6. Ved hyppigt recidiverende genital herpes (f.eks. mere end to udbrud i graviditeten) eller genitalt førstegangsudbrud i graviditeten kan overvejes profylaktisk behandling med aciclovir 400 mg x 2 fra fire uger før terminen.
7. Ved klinisk udbrud af recidiverende herpes genitalis informeres moderen om, at der er meget ringe risiko for neonatal smitte (0-3 %) ved vaginal fødsel, og at dette må vejes op mod risikoen ved at foretage akut sectio (Evidens II).
8. Ved fødsel af et barn, hvor mater har fået aciclovirprofylakse eller har et herpesudbrud, tilkaldes pædiater til fødslen.

Information til patienten

Udleveres til gravide som selv, eller hvor partner har eller har haft herpes genitalis

Information vedrørende herpes og graviditet.

Sår på kønsdelene kan skyldes en infektion med virus sygdommen herpes. Disse udbrud kommer ofte i perioder med stress, men også i graviditeten kan der komme hyppigere udbrud.

Ofte kan man blive smittet med herpes uden at mærke det. Derefter kan man i perioder udskille virus. Det kan ske i forbindelse med, at man selv bemærker sår. Men man kan også udskille virus, uden at man mærker, at der er noget galt.

Man kan både blive smittet ved almindeligt samleje og ved mundsex, hvor forkølelsessår i ansigtet kan smitte til kønsdelene.

Meget sjældent kan en kvinde i forbindelse med fødslen smitte sit barn. Et smittet barn kan behandles, men hvis behandlingen kommer for sent, kan barnets liv eller helbred være truet.

MEN smitte er meget sjældent forekommende - formentlig sker det kun en gang for hver 20.000 fødsler i Danmark.

Smitte af barnet sker næsten udelukkende, hvis den gravide netop er blevet smittet med herpes og derfor har fået sit første udbrud.

Hvis der er tale om gentagne udbrud, er barnet delvist beskyttet mod herpes infektion, og smitte sker i denne situation næsten aldrig.

Hvis din partner har sår på kønsdelene, og du aldrig selv har haft sår, er der mulighed for at du kan blive smittet med herpes - også når din partner ikke har synlige udbrud af herpes. Hvis du bliver smittet i slutningen af graviditet, kan du risikere at føde før du har dannet antistoffer til dig og til dit barn. Der er i dette tilfælde en risiko for, at du kan smitte dit barn med herpes under fødslen.

Vi anbefaler derfor alle par at bruge kondom de sidste 6 uger af graviditeten, hvis manden har udbrud af herpes og kvinden ikke med sikkerhed har været smittet.

Hvis du har mange udbrud af herpes, eller hvis du har dit første herpesudbrud i graviditeten, vil vi anbefale, at der behandles med et middel mod herpes. Dette middel (aciclovir) er fundet ikke at skade fosteret. Desuden er der mulighed for at mindske din risiko for herpes ved fødslen, hvis du tager aciclovir de sidste uger af graviditeten.

Hvis du få uger før fødslen får herpes for første gang, vil vi anbefale kejsersnit, hvis blodprøver og undersøgelse af sårene viser, at der virkelig er tale om første gang. Ved gentagne udbrud af herpes vil vi ikke normal anbefale kejsersnit, selv om der er udbrud på fødselstidspunktet.

Forkølelsessår i ansigtet kan også være herpes. Det nyfødte barn skal beskyttes mod dette. Det sker bedst ved at man altid vasker hænder efter at have rørt ved såret, og evt tager maske på, for at undgå at røre ved såret mere end nødvendigt.

Vurderinger

Punkterne kommenteres som følger:

1. Definitionerne er anerkendt af International Herpes Management Forum.
2. Et spørgeskema vil formentlig afsløre flere diskordante par end en mere tilfældig anamnese optagelse, dette er dog ikke dokumenteret vedrørende herpes (Evidens III)
3. Undersøgelse af gravide, der mener at have herpesudbrud, har til formål at sikre, at der er tale om herpes, og om denne er primær eller recidiverende. Da en negativ podning (falsk neg., eller taget på ikke repræsentativt tidspunkt) ikke udelukker herpeslæsion, bør seropositive gravide behandles som om de har et herpes recidiv. Udbyttet af denne procedure - i forhold til at lade kvinden selv "diagnosticere" sin herpes - er ikke dokumenteret (Evidens III).
4. Anbefaling af kondom til par som muligvis er diskordante bygger på, at primær symptomatisk eller asymptomatisk infektion de sidste uger af graviditeten er den farligste og væsentligste årsag til neonatal herpes (se baggrund). Effekten af kondom-anvendelse kendes derimod ikke. En randomiseret undersøgelse er formentlig ikke mulig (Evidens II).
5. Profylaktisk aciclovir behandling i de sidste uger af graviditeten er baseret på randomiserede undersøgelser, udskillelsen af virus mindskes ved profylaktisk aciclovirbehandling, men kun ved stor risiko for recidiv (primær herpes i aktuelle graviditet) er der signifikant nedsat sectiofrekvens (Evidens II).
6. Aciclovir-behandling ved primær herpes i graviditeten: Behandling af en svær primær herpes-infektion mindsker de svære maternelle symptomer og kan ved en generaliseret lidelse være livsreddende (63% mortalitet uden behandling, 0% med aciclovir-behandling) (6) (Evidens II). Formentlig mindskes risikoen for transplacental infektion også ved denne behandling, men dette er ikke dokumenteret (Evidens III). Sectio ved primært herpesudbrud på fødselstidspunktet foretages pgar stor risiko for perinatal smitte (9,17). Randomiserede undersøgelser ved en smitterisiko på ca. 50 % vurderes ikke etisk forsvarligt. Risikoen ved perinatal smitte kombineret med den ringe risiko for neonatal herpes efter sectio pga primær herpes vurderes som "Evidens I" til trods for at der ikke i litteraturen er nøjagtige angivelser af risikoen for neonatal herpes efter sectio pga. primær herpes. Sectio ved primært herpesudbrud efter uge 34 uden herpesantistoffer er baseret på et stort materiale, som viser en risiko på 30-40 % for smitte i denne situation (Evidens II).
7. Da der er en mulig (0-3 %) men meget lille risiko for neonatal herpes, hvis der er aktivt recidiverende udbrud på fødselstidspunktet, og da dette må sammenholdes med risikoen for akut sectio, er der her tale om en svær beslutning, hvor den gravide og hendes partner formentlig bør tages med på råd. Herefter bør et evt ønske om sectio respekteres. Det er ikke muligt at tale om evidens i dette sammenhæng, men der er evidens på niveau II vedr de oplysninger, som gives til forældrene.
8. Vedr den pædiatriske behandling bør vi nok ikke lave guidelines. Blot sikre, at pædiater er med til fødslen, hvis der er tale om øget risiko for neonatal herpes.

Bemærkninger

Generelt er der ringe evidens for de nævnte tiltag vedrørende herpes genitalis i graviditeten.

Kun punkt 5 bygger på randomiserede undersøgelser. Alle regimer er i øvrigt baseret på teoretiske overvejelser og indirekte indicier.

Imidlertid er der nok ikke noget alternativ hertil. Dette skyldes at maternel herpes genitalis er en meget hyppig men oftest asymptomatisk tilstand kombineret med at neonatal herpes er en uhyre sjældent forekommende men yderst alvorlig lidelse.

Dokumentation

1. Møller BR. Herpes simplex-infektion hos gravide og nyfødte. Ugeskr Laeger 1994;156:7189-92
2. Forsgren M, Skoog E, Jeansson S, Olofsson S, Giesecke J. Prevalence of antibodies to herpes simplex virus in pregnant women in Stockholm in 1969,1983 and 1989: implication for STD epidemiology. Int J STD & AIDS 1994;5:113-6.
3. Fønne G, Fønne IF, Weber T. Neonatal herpes in Denmark 1977-1991. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76:355-8.
4. Forsgren M, Sterner G, Anzen B, Enocksson E. Management of Women at Term with Pregnancy Complicated by Herpes Simplex. Scand J Infect Dis. 1990;Suppl.71:58-66.
5. Maldwin S, Whitley RJ. Teratogen Update: Intrauterine Herpes Simplex Virus Infection. Teratology 1989;39:1-10.
6. Gelven P, Gruber KK, Swiger FKK, Cina SJ, Harley RA. Fatal Disseminated Herpes Simplex in Pregnancy With Maternal and Neonatal Death. South Med J 1996;89:732-4
7. Peacock JE, Sarubbi FA. Disseminated Herpes Simplex Virus Infection During Pregnancy. Obstet Gynecol 1983;61:13S-18S.
8. Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, Burchett S et al. Neonatal Herpes simplex Virus Infection in Relation to Asymptomatic Maternal Infection at the Time of Labor. N Eng J Med 1991;324:1247-52.
9. Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, Maslow A Ashley RL et al. The Acquisition of Herpes Simplex Virus During Pregnancy. N Eng J Med 1997;337:509-15.
10. Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL, Au DS et al. Low Risk of Herpes Simplex Virus Infections in Neonates Exposed to the Virus at the Time of Vaginal Delivery to Mothers with Recurrent Genital Herpes Simplex Virus Infection. N Eng J Med 1987;316:240-4.
11. Sullivan-Bolyal JZ, Hull HF, Wilson C, Smith AL, Corey L. Presentation of Neonatal Herpes Simplex Virus Infections: Implications for a Change in the Therapeutic Strategy. Ped Infect Dis 1986;5:309-14.
12. Kroon S, Whitley R. Can We Improve Management of Perinatal HSV Infections? Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 2nd Annual Meeting. 1995; PPS Europe LTD and the University of Alabama School of Medicine, University of Alabama and Birmingham, USA.
13. Roberts SW, Cox SM, Dax J, Wendel GD, Leveno KJ. Genital Herpes During Pregnancy: No Lesions; No Cesarean. Obstet Gynecol 1995;85:261-4.
14. Brown ZA, Vontver LA, Benedetti J, Critchlow CW et al. Genital Herpes in Pregnancy: Risk Factors Associated with Recurrences and Asymptomatic Viral Shedding. Am J Obstet Gynecol 1985;153:24-30
15. Randolph AG, Washington AE, Prober CG. Cesarean sections for women presenting with genital herpes lesions. JAMA 1993;270:77-82.
16. Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL et al. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. Obstet Gynecol 1996;87:69-73.
17. Weber T, Pærregaard A, Gerstoft J. Risiko for neonatal herpesinfektion. Ugeskr Laeger 1998;160:1963.
18. Smaill F. Antenatal Aciclovir for recurrent genital herpes. Cochrane Review No 06493.
19. Brocklehurst P, Kinghorn G, Carney O, Helsen K et al. A randomised placebo controlled trial of suppressive aciclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:275-80.
20. Epinyt. Statens Seruminstitut. Uge 38,1998.
21. Mertz GJ. Epidemiology of genital herpes infections. Infect Dis Clin North Am 1993;7: 825-39.
22. Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, et al. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. Ann Intern Med 1992; 116: 197-202.
23. Whitley RJ. Neonatal herpes simplex virus infections. J Med Virol 1993;1:13-21.
24. Moishima T, Kawana T, Hirayama M, et al. Clinical survey of neonatal herpes simplex virus infection in Japan. J Jpn Pediatr Soc 1989;93:190-95.
25. Koelle DM, Benedetti J, Langenberg A, et al. Asymptomatic reactivation of herpes simplex virus in women after the first episode of genital infection. Ann Intern Med 1992 ; 116: 433-7.