

DSOG-guideline 2018

Titel

Varicella zoster infektion i graviditeten

Forfattere:

Benedikt Bau	Yngre	Vest
Britta Blume Dolleris	Yngre	Vest
Rikke Lindgaard Hedeland	Yngre	Øst
Sarah Camilla Jeppesen	Yngre	Vest
Dorthe Kolster	Ældre	Vest
Morten Lebech	Ældre	Øst
Susanne Lund Kristensen	Yngre	Vest
Kasper Pihl	Ældre	Øst
Ulla Bonde van Zwol	Ældre (tovholder)	Vest

Korrespondance:

Ulla Bonde van Zwol, ulla.zwol@rsyd.dk

Status

Første udkast: 07.01.2018

Diskuteret af Sandbjerg dato: 20.01.2018

Endelig guideline dato: 17.06.2018

Guideline skal revideres seneste dato:

Forkortelser:

DNA: Deoxyribonukleinsyre

GA: Gestationsalder

IgG: Immunglobulin G

KVS: Kongenit varicella syndrom

PCR: Polymerase chain reaction

VZV: Varicella zoster virus

VZIG: Varicella zoster immunglobulin

Indholdsfortegnelse:

<i>Rekommandationer på dansk og engelsk</i>	side 3
<i>English summary</i>	side 7
<i>Indledning</i>	side 7
Baggrund og formål	side 7
Prævalens og incidens	side 7
<i>Smitte med varicella zoster virus</i>	side 8
Forholdsregler ved risiko for smitte med VZV	side 8
Smitte fra person med herpes zoster	side 9
Smittorisiko i forbindelse med vaccination	side 9
<i>Diagnostik inkl. prænatal diagnostik og risici for fosteret</i>	side 9
Hvordan diagnosticeres maternal infektion med VZV?	side 9
Hvad er risikoen for fosteret ved maternal infektion med VZV i graviditeten?	side 10
Hvad er risikoen for fosteret ved maternelt udbrud af zoster i graviditeten?	side 10
Kan føtal infektion med VZV diagnosticeres prænatalt?	side 11
<i>Profylakse og behandling</i>	side 12
Vaccination	side 13
Varicella zoster immunoglobulin (VZIG)	side 13
Antiviral terapi	side 14
Forløsningsmetode	side 15
<i>Kodning</i>	side 16
<i>Referencer</i>	side 17
<i>Appendikser</i>	side 19
Appendiks 1: COI for forfattere og reviewer	side 20
Appendiks 2: Flowchart	side 21

Rekommandationer på dansk og engelsk:

Diagnostik inkl. prænatal diagnostik og risici for fosteret

1. Hvordan diagnosticeres maternal infektion med VZV?

Rekommandationer	Styrke
Varicella-Zoster diagnosticeres typisk på baggrund af de kliniske hudforandringer	✓
Diagnostik kan baseres på påvisning af antistoffer (IgM & IgG)	✓
Diagnostik kan baseres på PCR (VZV DNA) med podning fra vesikler	✓

2. Hvad er risikoen for fosteret ved maternal infektion med VZV i graviditeten?

Rekommandationer	Styrke
Den gravide kan informeres om, at der ikke er øget risiko for spontan abort ved VZV i 1. trimester	C
Den gravide kan informeres om, at der ved maternal infektion med VZV i 1. og 2. trimester er lille risiko for udvikling af kongenit varicella syndrom (KVS) (0,5-2 %)	C
Den gravide kan informeres om, at der ved maternal infektion med VZV efter uge 28 ikke er fundet risiko for KVS. Derimod er der øget risiko for, at fosteret udvikler herpes zoster postnalt	C

3. Hvad er risikoen for fosteret ved maternelt udbrud af zoster i graviditeten?

Rekommandation	Styrke
Der er ikke påvist risiko for udvikling af kongenit varicella syndrom (KVS) ved lokal maternal zoster i graviditeten	C

4. Kan føtal infektion med VZV diagnosticeres prænatalt?

Rekommandationer	Styrke
Gravide med VZV skal efter endt klinisk infektion henvises til føtalmedicinsk afdeling m.h.p. vurdering og rådgivning i forhold til udvikling af kongenit varicella syndrom (KVS)	✓
Muligheden for amniocentese m.h.p. for undersøgelse af VZV DNA bør diskuteres med den gravide. I forhold til udvikling af kongenit varicella	✓

syndrom (KVS) er den negative prædiktive værdi meget høj, mens den positive prædiktive værdi er begrænset	
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

5. VZV-vaccination og graviditet

Rekommandationer	Styrke
VZV vaccination anbefales ikke til gravide. Der bør dog ikke anbefales abort, hvis dette er sket	D
Amning er ikke kontraindiceret ved postpartum vaccination	D

6. Forholdsregler ved graviditet i forhold til VZV

Rekommandationer	Styrke
Ved første svangrebeseøg hos egen læge bør anamnese med tidligere varicellainfektion afklares	D
Kvinder, som anamnestic ikke har haft variceller eller er kendt seronegative, bør anbefales at undgå kontakt med smittefarlige personer. Ved eksposition for VZV skal de kontakte deres praktiserende læge eller jordemoder hurtigst muligt	√
Kvinder med ukendt eller usikker immunstatus, og relevant eksposition for VZV, bør serologisk undersøges med test for IgG-antistoffer. Speciel opmærksomhed ved kvinder fra tropiske eller subtropiske lande, Syd – eller Østeuropa	√
Seronegative kvinder i den fødedygtige alder bør vaccineres (betales af kvinden selv)	√
Seronegative gravide, der eksponeres for VZV, bør behandles med VZIG indenfor 4 dage efter ekspositionen. Der ses dog nogen effekt indtil 10 dage efter eksposition	D
Ved mulig indikation for VZIG skal SSI Afdeling for Infektionsepidemiologi kontaktes (tlf. 32683037), eller vagthavende læge: (tlf. 41317404). Det er den behandlende afdeling, der står for rekvirering af og behandling med VZIG og betaler udgifter hertil	√
Seronegative gravide, der udsættes for eksposition for VZV bør håndteres som smittefarlige fra 8-28 dage efter eksposition, hvis de modtager VZIG og fra 8-21 dage efter eksposition hvis ikke de modtager VZIG	D
Kvinder, der har modtaget VZIG under graviditeten, bør tilbydes vaccination 3 mdr. efter eksposition eks. ved 8 ugers undersøgelse (udgift afholdes af kvinden)	D

Gravide, der har modtaget behandling for skoldkopper under graviditeten, bør følges med ultralydsskanning på grund af øget risiko for kongenit varicella syndrom	D
Aciclovir er anbefalet ved klinisk udbrud af skoldkopper i graviditeten efter 20. gestationsuge. Behandling med aciclovir uanset gestationsalder anbefales	D

English recommendations

1. How to diagnose maternal VZV infection

Recommendations	Grade
The diagnosis of a varicella zoster virus (VZV) infection is generally based on the typical skin manifestations	√
The diagnosis can be based on the detection of specific antibodies (IgM & IgG)	√
The diagnosis can be based on the use of PCR to detect VZV DNA in skin lesions	√

2. What is the risk for the fetus when the mother is VZV-infected in pregnancy?

Recommendations	Grade
The pregnant woman should be advised that the risk of spontaneous abortion is not increased in the case of first trimester VZV infection	C
The pregnant woman should be informed about the small risk for the unborn to develop fetal varicella syndrome (FVS) in the case of maternal VZV infection in the first and second trimester (0,5-2%)	C
The pregnant woman can be advised that there is no proven risk for FVS in the case of maternal infection after the 28th week of gestation. However, there is a higher risk for the unborn to develop postnatal herpes zoster	C

3. What is the risk for the fetus when the mother has herpes zoster in pregnancy?

Recommendation	Grade
There is no proven risk to develop KVS in the case of maternal herpes zoster during pregnancy	C

4. Can fetal infection with VZV be diagnosed prenatally?

Recommendations	Grade
The pregnant woman should be referred to a fetal medicine unit after VZV infection for guidance and evaluation of the risk for KVS	√
The possibility of an amniocentesis in order to detect VZV DNA should be discussed with the patient. Regarding the risk to develop FVS, the negative predictive value of this procedure is very high, while the positive predictive value is limited	√

5. VZV- vaccination og pregnancy

Recommendations	Grade
A VZV vaccination is not recommended in pregnancy. However, induced abortion is not indicated, if a woman is vaccinated during pregnancy	D
Breastfeeding is allowed after vaccination in the postpartum period	D

6. Precautions for risk of VZV in pregnancy

Recommendations	Grade
The VZV status be clarified anamnestically at the initial antenatal visit	D
Women, whose VZV anamnesis is negative or unclear, should be advised to avoid contact to potential infectious persons. In the case of an exposure, affected patients should search immediate contact to their attending general practitioner or midwife	√
Woman with unknown or uncertain immune status and a relevant exposure should be tested serologically (IgG) – especially woman from tropical or subtropical countries and from South or East Europe	√
Seronegative, fertile women should be vaccinated. The costs are borne by the patient	√
Seronegative, pregnant women, who are exposed to chickenpox, should be treated with varicella-zoster immunoglobulin (VZIG) within 4 days. However, VZIG is effective until 10 days after exposure	D
If VZIG treatment seems to be indicated, the Danish State Serum Institute (Tel.: (+45) 32683037) or the doctor on duty (Tel.: (+45) 41317404) should be contacted. The treating department arranges the order of VZIG and the treatment with VZIG and pays the expenses	√
Pregnant seronegative women with relevant chickenpox exposure should be managed as potentially infectious in the period of 8-28 days after exposure with VZIG treatment and in the period of 8-21 days after exposure without VZIG treatment	D

Women with a history of VZIG treatment during pregnancy should be offered a vaccination 3 month after exposure – for example as part of the routine examination 8 weeks postpartum	D
Pregnant woman, which were treated against chickenpox during pregnancy should be examined by ultrasound due to the increased risk for FVS	D
Treatment with aciclovir is recommended in all trimesters of pregnancy	D

English summary:

Varicella (chickenpox) is caused by varicella zoster virus (VZV). In pregnancy VZV is an unusual cause of morbidity for the pregnant woman and can in rare cases cause congenital varicella syndrome (CVS). Most Northern European women are immune to VZV, whereas women from tropical, subtropical areas, Southern and Eastern Europe are more likely to be seronegative.

The incidence of CVS is 0.5 - 2 % in the first and second trimester but is not associated with CVS in the third trimester. Maternal VZV in the third trimester may cause herpes zoster in the infant during the first one or two years.

Around the time of delivery maternal VZV infection presents a high risk for varicella in the newborn. Treatments with immunoglobulin and antibody prophylaxis are available and can prevent serious complications.

Indledning:

Baggrund

Varicellae (skoldkopper) skyldes infektion med varicella zoster virus (VZV), som er et DNA-virus fra herpesfamilien, og er stærkt smitsomt. Smitten er luftbåren via sekret fra luftveje og aerosoler med viruspartikler fra læsionerne, direkte kontakt med vesikelvæske eller indirekte via f.eks. hudceller, hår, tøj og sengetøj[1]. Efter primærinfektionen forbliver virus latent i ganglier og kan senere i livet reaktiveres som herpes zoster (helvedesild).

Virus repliceres i de regionale lymfeknuder, før den første subkliniske viræmi indtræffer efter 4-6 dage. I løbet af viræmien spreder virus sig til viscera og formerer sig videre i det retikuloendoteliale væv. En anden viræmi kommer ca. 9-14 dage efter infektion. Denne viræmi fremmer virusspredning til huden, hvilket fører til det typiske makulopapuløse-vesikulære udslæt[2].

Varicellae smitter fra to dage før fremkomst af udslæt og indtil alle vesikler er skorpedækkede, hvilket ofte er i løbet af 5 dage. Inkubationstiden er 10-21 dage, i gennemsnit 14 dage, men ved administration af varicella zoster immunoglobulin (VZIG) øges denne til 28 dage. Herpes zoster er smitsomt for personer, der ikke tidligere har haft skoldkopper, men kræver som regel tættere kontakt på grund af udslættets mindre udbredelse[1-3].

Formål

Denne guideline har til formål at skitsere, hvordan varicellainfektion bør håndteres ved graviditet, idet varicella zoster infektion i graviditeten udgør en risiko for såvel den gravide som for fosteret/det nyfødte barn.

Prævalens og incidens

Omkring 98 % af alle kvinder født og opvokset i Danmark har haft skoldkopper, mens kun ca. 50 % af kvinder født og opvokset i tropiske lande har antistoffer mod varicella zoster virus [4]. Størstedelen af gravide kvinder i de vestlige lande har tidligere været smittet med VZV og har dermed beskyttelse mod en ny infektion. Inden for Europa er der også forskel i andelen af voksne, der er immune, idet voksne fra Syd- og Østeuropa har højere risiko for at være seronegative end voksne fra Nord- og Vesteuropa. I et fransk studie var seroprævalensen af VZV-antistof hos gravide på 98,8 % [5], og i Finland fandt man en tilsvarende høj prævalens på 98 %, hvilket har været uforandret hen over 3 årtier [6]. I et studie fra Canada rapporteres en prævalens af IgG-seropositive gravide kvinder på 95,8 % [7]. Blandt de kvinder, der var immigreret fra Afrika og Asien var henholdsvis 7,1 % og 8,6 % seronegative. I et britisk studie var 95 % gravide kvinder positive for VZV IgG-antistoffer, hvoraf dog de kvinder, der var født i Asien havde en seroprævalens på 90 % [8]. I en population på 180 gravide kvinder fra et landdistrikt i Ghana havde kun 56,8 % tidligere været smittet med VZV [9].

Mange ved, om de har haft variceller i barndommen, og ved tvivlstilfælde kan man ved hjælp af en blodprøve afgøre, om man tidligere har haft infektionen og dermed er immun.

I Danmark er variceller hyppigst en mild børnesygdom, mens herpes zoster (helvedesild) oftest ses hos personer > 50 år. Variceller hos voksne og særligt gravide giver større risiko for komplikationer. Pga. den høje forekomst af immunitet, resulterer kontakt med VZV-inficerede personer relativt sjældent i maternel primær infektion med variceller. Komplikationer ses hyppigst i form af sekundære bakterielle hud- og luftvejsinfektioner. Mere alvorlige komplikationer som viruspneumoni og encephalitis ses også i højere grad hos gravide. Desuden er der en lille risiko (2 %) for fosterskader ved varicella i første halvdel af graviditeten: Kongenit varicella zoster-syndrom.

Et nyere dansk studie anfører, at der i løbet af en 10-årsperiode (2005-2015) blev behandlet 104 gravide kvinder med varicella zoster immunoglobulin, dvs. ca. 10 tilfælde pr. år i Danmark. Blandt disse kvinder, var der en overvægt af andengangsfødende, der var blevet smittet af deres eget barn samt af immigranter især fra Asien og Sydøsteuropa [10].

Smitte med varicella zoster:

Forholdsregler ved risiko for smitte med VZV

Seronegative kvinder skal i graviditeten undgå kontakt med personer med variceller eller herpes zoster (helvedesild) og omgående søge hjælp efter eksposition [1,11,12]. Se flowchart.

I tilfælde af, at en gravid eksponeres for VZV via sit eget ikke-immune barn, kan barnet vaccineres mod VZV og kvinden testes for antistoffer. Hvis barnet - trods vaccination - udvikler varicellae, tilbydes kvinden VZIG[13].

Hvis en seronegativ gravid kvinde smittes med VZV udvikles alment ubehag, feber og det karakteristiske vesikulopapulære udslæt. Den hyppigste materielle komplikation er pneumoni, der tidligere sås hos 5-20 % [14-16]. Nyere studier findes dog en lavere hyppighed på 2,5 %, hvilket formentlig skyldes brugen af antiviral medicin[17].

Varicella smitter normalt 1-2 dage før udslættet viser sig og indtil alle vesikler er skorpedækkede, hvilket normalt er tilfældet efter 5-6 dages udslæt[18].

Smitte fra person med herpes zoster

Herpes zoster kan kun smitte personer, der ikke tidligere har haft variceller og giver da anledning til variceller. Herpes zoster smitter kun ved tæt direkte kontakt, og risikoen for smitte kan mindskes ved at tildække de inficerede områder[8,19]. Der er dog beskrevet smitte hos personer, der har været sammen med en person med herpes zoster, selvom læsionen var tildækket, hvilket formentlig kan forklares med studier, der påviser VZV-DNA i spyt[20,21].

Risikoen for at erhverve en primær VZV-infektion fra et immunkompetent individ med herpes zoster med udslæt på ikke eksponerede steder på kroppen forekommer relativt sjældent[8]. Derimod bør man være opmærksom på smitte fra dissemineret herpes zoster-udbrud eller utildækket område med zoster (f.eks. oftalmisk). Slutteligt smitter en immunsupprimeret patient med herpes zoster betydeligt mere end en immunkompetent patient pga. større virusudskillelse.

Smitterisiko i forbindelse med vaccination

Seronegative gravide og børn bør undgå kontakt med personer, der er blevet vaccineret mod VZV i fire uger efter afsluttet to-dosis vaccination[1]. Det skyldes, at vaccinen indeholder levende svækket virus, og den vaccinerede person derfor kan smitte. Risikoen for smitte er minimal, medmindre den vaccinerede person får udslæt efter vaccinationen[1]. Der er kun en kasuistisk meddelelse om smitte fra vaccineret barn med udslæt til mor[22].

Diagnostik inkl. prænatal diagnostik og risici for fosteret:

1. Hvordan diagnosticeres maternal infektion med VZV?

Rekommandationer	Styrke
Varicella-Zoster diagnosticeres typisk på baggrund af de kliniske hudforandringer	√
Diagnostik kan baseres på påvisning af antistoffer (IgM & IgG)	√
Diagnostik kan baseres på PCR (VZV DNA) med podning fra vesikler	√

2. Hvad er risikoen for fosteret ved maternal infektion med VZV i graviditeten?

Rekommandationer	Styrke
Den gravide kan informeres om, at der ikke er øget risiko for spontan abort ved VZV i 1. trimester	C
Den gravide kan informeres om, at der ved maternal infektion med VZV i 1. og 2. trimester er lille risiko for udvikling af kongenit varicella syndrom (KVS) (0,5-2 %)	C
Den gravide kan informeres om, at der ved maternal infektion med VZV i 3. trimester ikke er fundet risiko for KVS. Derimod er der øget risiko for, at fosteret udvikler herpes zoster postnalt	C

Kongenit varicella syndrom (KVS) (benævnes også føtalt varicella syndrom) betegner den tilstand, hvor fosteret udvikler misdannelser på baggrund af smitte fra moderen med Varicella Zoster Virus (VZV). Tilstanden skyldes ikke den primære infektion af fosteret med VZV, men en senere reaktivering af virus (herpes zoster)[21].

Der er beskrevet multiple misdannelser ved kongenit varicella syndrom. Typisk findes anomalier sv.t. huden (vesikler eller arvæv i relation til dermatomer), ekstremiteter (hypoplasi og malformationer) og CNS (atrofi, microcephali, microphthalmia)[22].

Ved maternal VZV er den vertikale transmissionsrate til fosteret formentlig afhængig af gestationsalderen – og stiger med øget gestationsalder[6,23]. Risikoen for udvikling af KVS er beskrevet i flere mindre kohorte studier. I det største studie af Enders et al.[19] er der lavet en prospektiv opfølgning på 1373 gravide med VZV. I denne kohorte er der ni tilfælde med KVS. Risikoen for udvikling af KVS var 0,4 % (2/472) ved maternal VZV før uge 13, og 2,0 % (7/351) ved maternal VZV i uge 13-20. I studiet findes ingen tilfælde med KVS ved infektion efter uge 20. Der er enkelte kasuistikker, hvor der beskrives tilfælde med KVS ved maternal VZV frem til uge 28[24]. Der er ikke beskrevet øget risiko for spontan abort ved maternal infektion med VZV[25].

I tilfælde af varicellae hos den gravide 1-4 uger før fødslen vil 50 % af børnene blive smittet[1]. Ved smitte af den gravide mere end 7 dage før fødslen, vil det nyfødte barn have antistoffer fra moren, der vil beskytte barnet mod alvorlig varicellainfektion. Ved transmission af varicella zoster fra mor til foster <7 dage før fødsel, er der risiko for alvorlig neonatal varicellainfektion, som har en høj mortalitet. Ved udslæt hos kvinden mellem 7 dage før og 7 efter fødsel er der indikation for profylaktisk behandling med VZIG og supplement med acyklovir[1,3].

3. Hvad er risikoen for fosteret ved maternelt udbrud af zoster i graviditeten?

Rekommandation	Styrke
Der er ikke påvist risiko for udvikling af kongenit varicella syndrom (KVS) ved lokal maternal zoster i graviditeten	C

I to studier med i alt 480 gravide kvinder med herpes zoster blev der ikke fundet nogen tilfælde af kongenit varicella syndrom (KVS)[6,20]. Der er dog beskrevet et enkelt tilfælde af KVS på baggrund af en dissemineret herpes zoster i 12. graviditetsuge[23].

Forslag til opfølgning i føtalmedicinsk regi (udover de 2 UL-scanninger, der er en del af basistilbuddet til gravide):

Ved smitte i 1. trimester: Der tilbydes en tidlig misdannelsesscanning ca. uge 16 (dog tidligst 5 uger efter maternal VZV-infektion). Scanningen kan overvejes gentaget i uge 28.

Ved smitte i 2. trimester: Hvis/når kvinden er så langt henne i graviditeten, at der kan laves amniocentese, tilbydes dette (hudlæsionerne skal være helet).

- Hvis der er påvist VZV DNA i fostervandet tilbydes UL-scanning 5 uger efter maternal infektion med henblik på vurdering af, om der er tegn til KVS. Hvis kvinden er blevet smittet i første halvdel af 2. trimester, kan endnu en UL-scanning overvejes i uge 28.
- Hvis der er udført amniocentese, men denne er negativ for VZV DNA, er der formentligt ingen risiko for udvikling af KVS. UL kan tilbydes ved behov for "tryghedsscanning". Parret informeres om, at eventuelle ultralydsfund tidligst erkendes 5 uger efter maternal smitte.

Ved smitte i 3. trimester:

Eftersom der i litteraturen ikke er beskrevet tilfælde af KVS efter uge 28, er der ikke indikation for at tilbyde amniocentese ved smitte i 3. trimester.

UL kan tilbydes ved behov for "tryghedsscanning". Parret informeres om, at eventuelle ultralydsfund tidligst erkendes 5 uger efter maternal smitte.

4. Kan føtal infektion med VZV diagnosticeres prænatalt?

Rekommandationer	Styrke
Gravide med VZV skal efter endt klinisk infektion henvises til føtalmedicinsk afdeling m.h.p. vurdering og rådgivning i forhold til udvikling af kongenit varicella syndrom (KVS)	√
Muligheden for amniocentese m.h.p. for undersøgelse af VZV DNA bør diskuteres med den gravide. I forhold til udvikling af kongenit varicella syndrom (KVS) er den negative prædiktive værdi meget høj, mens den positive prædiktive værdi er begrænset.	√

Det er muligt at påvise kongenit varicella syndrom (KVS) ved ultralydsundersøgelse, men fundene er uspecifikke i forhold til andre kongenitte infektioner. De typiske fund er ekstremitetsdeformiteter, mikrocephalus, hydrocephalus, calcifikationer (lever, hjerte, lunge) og IUGR[24]. Ultralydsfund ved KVS erkendes tidligst fem uger efter maternal infektion med VZV[25].

Det er muligt at påvise VZV DNA i fostervand ved PCR. I et stort studie[26] blev der foretaget amniocentese på 107 gravide kvinder med VZV før uge 24. Ni kvinder havde positiv PCR, men blandt disse var der kun to børn med kongenit varicella syndrom (KVS). I gruppen med negativ PCR var der ingen tilfælde med KVS. Den negative prædiktive værdi er således meget høj, hvorimod den positive prædiktive værdi er begrænset. Amniocentese bør ikke udføres, før hudlæsionerne er helet pga. risiko for direkte smitte fra mor til foster[1].

Profylakse og behandling:

Variceller kan forebygges ved vaccination, behandling med immunglobulin (VZIG) eller antivirale midler. Hvis en kvinde er kendt seronegativ, kan man vaccinere mod VZV inden graviditet. Graviditet bør undgås de første 4 uger efter vaccination.

Gravide, der udsættes for smitte med skoldkopper, som ikke selv har haft sygdommen, bør behandles forebyggende med Varicella Zoster immunglobulin (VZIG). Blodprøver for antistoffer mod virus skal foreligge inden opstart af behandling.

VZIG har sikker effekt, hvis det gives inden for fire døgn efter eksposition. Der kan dog forventes nogen effekt op til ti dage efter eksposition. Efter sygdomsudbrud er der ingen terapeutisk effekt af VZIG.

Efter fødslen bør kvinden tilbydes vaccination. Der bør gå mindst tre måneder mellem indgift af VZIG og vaccination[3]. Da der er givet immunglobulin, og det drejer sig om en levende, svækket vaccine, bør antistoffer kontrolleres efter vaccination, samt efter tre mdr.[13].

Hvis en gravid udvikler kliniske symptomer på skoldkopper, bør hun uanset gestationsalder evt. behandles med acyklovir og følges af obstetriker efter endt behandling. Data fra gravide, der er blevet behandlet med acyklovir i graviditeten, har ikke vist øget forekomst af fosterskader. I et internationalt registerstudie, hvor 1234 gravide blev eksponeret for oral eller intravenøs acyklovir, med fordelingen 756 eksponerede i 1. trimester, 197 i 2. trimester og 291 i 3. trimester. Af levendefødte med 1. trimesters eksposition var risikoen for misdannelser 19 ud af 596 (3,2 %; 95 % CI, 2,0-5,0 %)[27].

I tilfælde af, at en gravid indlægges til behandling for skoldkopper, er det hensigtsmæssigt at indlæggelsen sker på medicinsk/infektionsmedicinsk afsnit, for at undgå smitte af andre seronegative gravide.

Fødslen bør om muligt udskydes til minimum 7 dage efter sygdomsudbrud hos kvinder med variceller i graviditeten. Dette for at øge den passive overførsel af antistoffer til fosteret. Dette gælder dog ikke, hvis det indebærer risici for mor eller barn[1].

Hvis en seronegativ kvinde eksponeres for variceller 6-21 dage før fødslen eller udvikler variceller < 3 uger før fødslen, skal mor og barn isoleres sammen, indtil mor ikke længere smitter, dvs. læsionerne er skorpedækkede. Mor og barn kan dog udskrives tidligere. Hvis kvinder er eksponeret fra 5 dage før til 2 dage efter fødslen og/eller har manifest varicellainfektion ved fødslen, skal mor og barn isoleres hver for sig, indtil smitterisikoen er overstået[28].

Vaccination

Skoldkoppervaccinen er en levende svækket vaccine, der i en del lande indgår i børnevaccinationsprogrammet. I Danmark, hvor 98 % er seropositive, gives den blandt andet til seronegative kvinder i den fødedygtige alder eller som post-ekspositions profylakse, hvor den gives inden for 4 døgn efter ekspositionen. Efter én dosis vil 85 % være beskyttede, og immuniteten stiger til 98 % efter to doser og menes at være livslang[5].

Efter en måned vil 5 % udvikle forbigående udslæt lokalt ved vaccinationsstedet eller generaliseret. Transmission af vaccinevirus fra udslættet til seronegative personer er ekstremt sjældent, da der i USA kun er registreret 10 tilfælde siden indførsel af generel vaccination i 1995[3]. Udvikling af alvorlige bivirkninger som encephalitis eller meningitis er ligeledes ekstremt sjældent[5].

Vaccinen er levende men svækket, hvorfor der er en teoretisk risiko for smitte til fosteret, og den bør derfor ikke gives til gravide. Der er dog ikke rapporteret nogle tilfælde af KVS eller andre misdannelser ved vaccination i graviditeten, og vaccination i tidlig graviditet vil ikke være indikation for abort[4,5,14,17]. Ved graviditetsønske skal graviditet undgås 4 uger efter vaccination.

Seronegative gravide kan vaccineres postpartum. Amning derefter er ikke kontraindiceret, da vaccinen ikke udskilles i brystmælk[29,30].

Rekommandationer	Styrke
VZV vaccination anbefales ikke til gravide. Der bør dog ikke anbefales abort, hvis dette er sket.	D
Amning er ikke kontraindiceret ved postpartum vaccination.	D

Varicella zoster immunglobulin (VZIG)

VZIG er et humant immunglobulin udvundet af plasma fra donorer med høje VZV-antistoftitre. Den kan mindske alvorligheden af sygdom som følge af skoldkopper eller helt forhindre skoldkoppesygdom i op mod 40-50 % af tilfældene[31]. VZIG anbefales derfor hos seronegative gravide, der udsættes for smitte med henblik på at undgå svær sygdom hos den gravide[11,12,31,32]. Infektionsrisikoen for fosteret er beskrevet som 12-30 %, hvis moderen får klinisk VZV sygdom[32]. Dog er det kun 1-2 % af fostrene, som udvikler KVS i tilfælde, hvor den gravide smittes med variceller. Der har været international uenighed om evidensen for, om VZIG har en beskyttende effekt på smitterisiko for fosteret, hvis moderen trods VZIG får klinisk varicellaudbrud. Ét studie har vist, at specifik VZV IgM i navlesnoeren fra fostre, hvis mødre havde klinisk varicellasygdom, blev reduceret fra 12,4 % til 1,1 % [19]. IgM vurderes som indirekte mål for smitte med virus til fosteret. Ét review har beregnet risikoen for KVS ud fra 3 kohorte studier, hvor man fandt, at ingen børn, født af 142 kvinder behandlet med VZIG før klinisk varicellaudbrud, fik KVS. Dette mod 14 børn ud af 498 mødre, der ikke fik VZIG før varicellaudbrud sv.t. 2,81 % [31]. I de nyeste kliniske anbefalinger fra Canada, USA og Storbritannien anerkender man nu, at post-

ekspositions profylakse med VZIG formentlig har en beskyttende effekt på fosteret mod udvikling af KVS[11,12]. VZIG har ingen effekt, når først klinisk sygdom er brudt ud[31-35].

Dosis af VZIG beregnes efter vægt, alternativt alder (afhængig af produkt) og gives intramuskulært. Dog vil man ved intravenøs administreret VZIG hurtigere opnå optimalt serumniveau. VZIG har sikker effekt, hvis det gives inden for 4 dage efter ekspositionen, men kan have nogen effekt op til 10 dage efter. Halveringstiden er ca. 3 uger, hvorfor gentagen administration kan være nødvendig ved fornyet eksposition[32,35]. Ca. 15 % af personer behandlet med VZIG vil udvikle subklinisk infektion, mens alvorlig varicella zoster-infektion også er set trods VZIG-administration. Det er derfor vigtigt at være opmærksom på at starte antiviral behandling ved udvikling af variceller, også ved behandling med VZIG. Levende vaccine mod variceller bør først gives 3 måneder efter VZIG-administration[3,35].

Antiviral terapi

Acyklovir er en syntetisk nukleosid analog af guanin, der efter fosforylering af enzymer fra VZV-inficerede celler, inhiberer viral DNA-polymerase, således at virusreplikationen stopper. Acyklovir passerer placentabarrieren og nedsætter den transplacentære transmission under maternel viræmi. Der er ingen undersøgelser, der påviser teratogen effekt, og det kan derfor benyttes under graviditet[1,2,32]. Der er dog, pga. manglende studier, ingen evidens for, at acyklovir nedsætter risikoen for føtale misdannelser[12,18,32]. Risikoen for alvorlig viruspneumoni stiger med gestationsalderen pga. den voksende uterus. Rygning hos moren eller udbredt udslæt (> 100 vesikler) øger ligeledes risikoen for pneumoni[3,18].

Ved peroral administration senest 24 timer efter fremkomst af udslættet med tabl. 800 mg x 5 i 7 dage, reducerer acyklovir den føtomaternelle mortalitet og morbiditet ved VZV-infektion. Ved svær klinisk sygdom, som eksempel viruspneumoni, gives acyklovir intravenøst i dosis: 10-15 mg/kg x 3 i 5-10 dage[32]. Acyklovir er indiceret fra 20. gestationsuge, behandling med acyklovir inden 20. gestationsuge er et individuelt obstetrisk skøn[1,18].

Rekommandationer	Styrke
Ved første svangrebesejg hos egen læge bør anamnese med tidligere varicellainfektion afklares.	D
Kvinder, som anamnestisk ikke har haft variceller eller er kendt seronegative, bør anbefales at undgå kontakt med smittefarlige personer. Ved eksposition for VZV skal de kontakte deres praktiserende læge eller jordemoder hurtigst muligt.	√
Kvinder med ukendt eller usikker immunstatus, og relevant eksposition for VZV, bør serologisk undersøges med test for IgG-antistoffer. Speciel opmærksomhed ved kvinder fra tropiske eller subtropiske lande, syd – eller Østeuropa.	√
Seronegative kvinder i den fødedygtige alder bør vaccineres (betales af kvinden selv).	√
Seronegative gravide, der eksponeres for VZV bør behandles med VZIG indenfor 4 dage efter ekspositionen. Der ses dog	D

nogen effekt indtil 10 dage efter eksposition.	
Ved mulig indikation for VZIG skal SSI Afdeling for Infektionsepidemiologi kontaktes (tlf. 32683037), eller vagthavende læge: (tlf. 41317404). Det er den behandlende afdeling, der står for rekvirering af og behandling med VZIG og betaler udgifter hertil.	V
Seronegative gravide, der udsættes for eksposition for VZV bør håndteres som smittefarlige fra 8-28 dage efter eksposition hvis de modtager VZIG og fra 8-21 dage efter eksposition hvis ikke de modtager VZIG.	D
Kvinder, der har modtaget VZIG under graviditeten bør tilbydes vaccination 3 mdr. efter eksposition eks. ved 8 ugers undersøgelse (udgift afholdes af kvinden).	D
Gravide, der har modtaget behandling for skoldkopper under graviditeten bør følges med ultralydsskanning på grund af øget risiko for kongenit varicella syndrom.	D
Acyklovir er anbefalet ved klinisk udbrud af skoldkopper i graviditeten efter 20. gestationsuge. Behandling med acyklovir uanset gestationsalder anbefales.	D

Forløsningsmetode:

Tidspunkt og forløsningsmetode må individualiseres. Ideelt bør der være 7 dage mellem fremkomst af vesikulært udslæt og fødsel. Fødsel under den viræmiske periode, hvor der er aktive vesikler er potentielt farlig, da fødslen kan udløse maternal blødning og koagulopati på grund af trombocytopeni eller hepatitis, og der bør være mulighed for anæstesiologisk assistance.

Der er ingen kontraindikation mod vaginal fødsel, såfremt den kliniske tilstand hos moderen tillader det. Der skal dog være øget opmærksomhed overfor mulig neonatal smitte gennem fødselsvejen, hvorfor der anbefales profylaktisk i.v. aciclovir peripartum og behandling af den nyfødte med VZIG og aciclovir[36,37].

Der er mulighed for epidural anæstesi, og der skal derfor udvælges et indstikssted uden vesikler. Da der er en teoretisk risiko for transmission af VZV via spinalanæstesi, bør durapunktur undgås, hvorfor epidural anæstesi er at fortrække fremfor spinal anæstesi, trods større nåltykkelse. Ved sectio bør generel anæstesi ligeledes undgås, da det kan forværre en maternal pneumoni[38].

Mor og barn isoleres i op til 28 dage, hvor der er risiko for potentiel infektion fra barnet efter eksposition senest ved fødslen. Moderen er smitsom indtil alle vesikler er skorpedækket. Amning anbefales og ved vesikler på areola udmalkes indtil vesiklerne får skorpe og mælken kan gives til barnet, der er i profylaktisk behandling[39,40].

Rekommandationer	Styrke
------------------	--------

Vaginal fødsel er mulig, såfremt den kliniske tilstand hos moderen tillader det. Samarbejde mellem obstetriker, anæstesiolog og neonatolog	D
Epidural blokade foretrækkes	D
Amning anbefales	√
Mor og barn skal isoleres op til 28 dage efter fødsel	D

Kodning:

DB019 Skoldkopper UNS

DO 988E Skoldkopper som komplicerer graviditet, fødsel eller barsel

DO 368N Graviditet med anden verificeret infektion hos foster

DP 358A Medfødt varicella infektion

Referenceliste:

1. Gynaecologists RCoO. Green-top Guideline No. 13. (2015).
2. Daley AJ, Thorpe S, Garland SM. Varicella and the pregnant woman: prevention and management. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 48(1), 26-33 (2008).
3. EPI-NYT. 41, (2015).
4. SSI.dk. Skoldkopper og vaccination. *EPI-NYT*, (2005).
5. Saadatian-Elahi M, Mekki Y, Del Signore C *et al.* Seroprevalence of varicella antibodies among pregnant women in Lyon-France. *European journal of epidemiology*, 22(6), 405-409 (2007).
6. Puhakka L, Sarvikivi E, Lappalainen M, Surcel HM, Saxen H. Decrease in seroprevalence for herpesviruses among pregnant women in Finland: cross-sectional study of three time points 1992, 2002 and 2012. *Infectious diseases (London, England)*, 48(5), 406-410 (2016).
7. Passi A, Plitt SS, Lai FY, Simmonds K, Charlton CL. The economic impact of prenatal varicella immunity among pregnant women in Alberta. *Vaccine*, 35(4), 570-576 (2017).
8. Pembrey L, Raynor P, Griffiths P *et al.* Seroprevalence of cytomegalovirus, Epstein Barr virus and varicella zoster virus among pregnant women in Bradford: a cohort study. *PLoS One*, 8(11), e81881 (2013).
9. Volker F, Cooper P, Bader O *et al.* Prevalence of pregnancy-relevant infections in a rural setting of Ghana. *BMC pregnancy and childbirth*, 17(1), 172 (2017).
10. Jespersen C, Helmuth IG, Krause TG. Varicella-zoster immunoglobulin treatment in pregnant women in Denmark from 2005 to 2015: descriptive epidemiology and follow-up. *Epidemiology and infection*, 1-9 (2016).
11. Shrim A, Koren G, Yudin MH, Farine D. Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, 34(3), 287-292 (2012).
12. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 125(6), 1510-1525 (2015).
13. SSI.dk. Forebyggelse af skoldkopper i risikogrupper. 45 (2005).
14. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR *et al.* Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women. *The Journal of infectious diseases*, 185(4), 422-427 (2002).
15. McKendrick MW, Lau J, Alston S, Bremner J. VZV infection in pregnancy: a retrospective review over 5 years in Sheffield and discussion on the potential utilisation of varicella vaccine in prevention. *The Journal of infection*, 55(1), 64-67 (2007).
16. Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. *The New England journal of medicine*, 314(24), 1542-1546 (1986).
17. Zhang HJ, Patenaude V, Abenhaim HA. Maternal outcomes in pregnancies affected by varicella zoster virus infections: population-based study on 7.7 million pregnancy admissions. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 41(1), 62-68 (2015).
18. Tunbridge AJ, Breuer J, Jeffery KJ. Chickenpox in adults - clinical management. *The Journal of infection*, 57(2), 95-102 (2008).
19. Enders G, Miller E, Craddock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet*, 343(8912), 1548-1551 (1994).
20. Mehta SK, Tying SK, Gilden DH *et al.* Varicella-zoster virus in the saliva of patients with herpes zoster. *The Journal of infectious diseases*, 197(5), 654-657 (2008).

21. Wreghitt TG, Whipp J, Redpath C, Hollingworth W. An analysis of infection control of varicella-zoster virus infections in Addenbrooke's Hospital Cambridge over a 5-year period, 1987-92. *Epidemiology and infection*, 117(1), 165-171 (1996).
22. Salzman MB, Sharrar RG, Steinberg S, LaRussa P. Transmission of varicella-vaccine virus from a healthy 12-month-old child to his pregnant mother. *The Journal of pediatrics*, 131(1 Pt 1), 151-154 (1997).
23. Higa K, Dan K, Manabe H. Varicella-zoster virus infections during pregnancy: hypothesis concerning the mechanisms of congenital malformations. *Obstetrics and gynecology*, 69(2), 214-222 (1987).
24. Copel JA. *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care*. Elsevier, (2012).
25. Pretorius DH, Hayward I, Jones KL, Stamm E. Sonographic evaluation of pregnancies with maternal varicella infection. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 11(9), 459-463 (1992).
26. Mouly F, Mirlesse V, Meritet JF *et al*. Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *American journal of obstetrics and gynecology*, 177(4), 894-898 (1997).
27. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD *et al*. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, 70(4), 201-207 (2004).
28. Speer ME WL, Edwards MS. Varicella-zoster infection in the newborn. *UpToDate*, (2017).
29. Bohlke K, Galil K, Jackson LA *et al*. Postpartum varicella vaccination: is the vaccine virus excreted in breast milk? *Obstetrics and gynecology*, 102(5 Pt 1), 970-977 (2003).
30. Mandelbrot L. Fetal varicella - diagnosis, management, and outcome. *Prenatal diagnosis*, 32(6), 511-518 (2012).
31. Cohen A, Moschopoulos P, Stiehm RE, Koren G. Congenital varicella syndrome: the evidence for secondary prevention with varicella-zoster immune globulin. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 183(2), 204-208 (2011).
32. Lamont RF, Sobel JD, Carrington D *et al*. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 118(10), 1155-1162 (2011).
33. Adler H, Lambert JS. Clinical focus: infections in pregnancy. *Hospital practice (1995)*, 42(2), 108-124 (2014).
34. Bialas KM, Swamy GK, Permar SR. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention, and treatment. *Clinics in perinatology*, 42(1), 61-75, viii (2015).
35. Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 21(4), 410-420 (2006).
36. Miller E, Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet*, 2(8659), 371-373 (1989).
37. Meyers JD. Congenital varicella in term infants: risk reconsidered. *The Journal of infectious diseases*, 129(2), 215-217 (1974).
38. Brown NW, Parsons APR, Kam PCA. Anaesthetic considerations in a parturient with varicella presenting for Caesarean section. *Anaesthesia*, 58(11), 1092-1095 (2003).
39. England PH. Varicella: the green book, chapter 34. *London: Public Health England*, (2012).

40. Sharland M CA, Davies EG, Elliman DA, Esposito S, Finn A et al. Chicken Pox—Varicella Zoster. *Manual of Childhood Infections. The Blue Book. London: Public Health England, 467-474 (2011).*

Appendikser:

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewer

Appendiks 2: Flowchart

Appendiks 1: Conflicts of interest (COI)

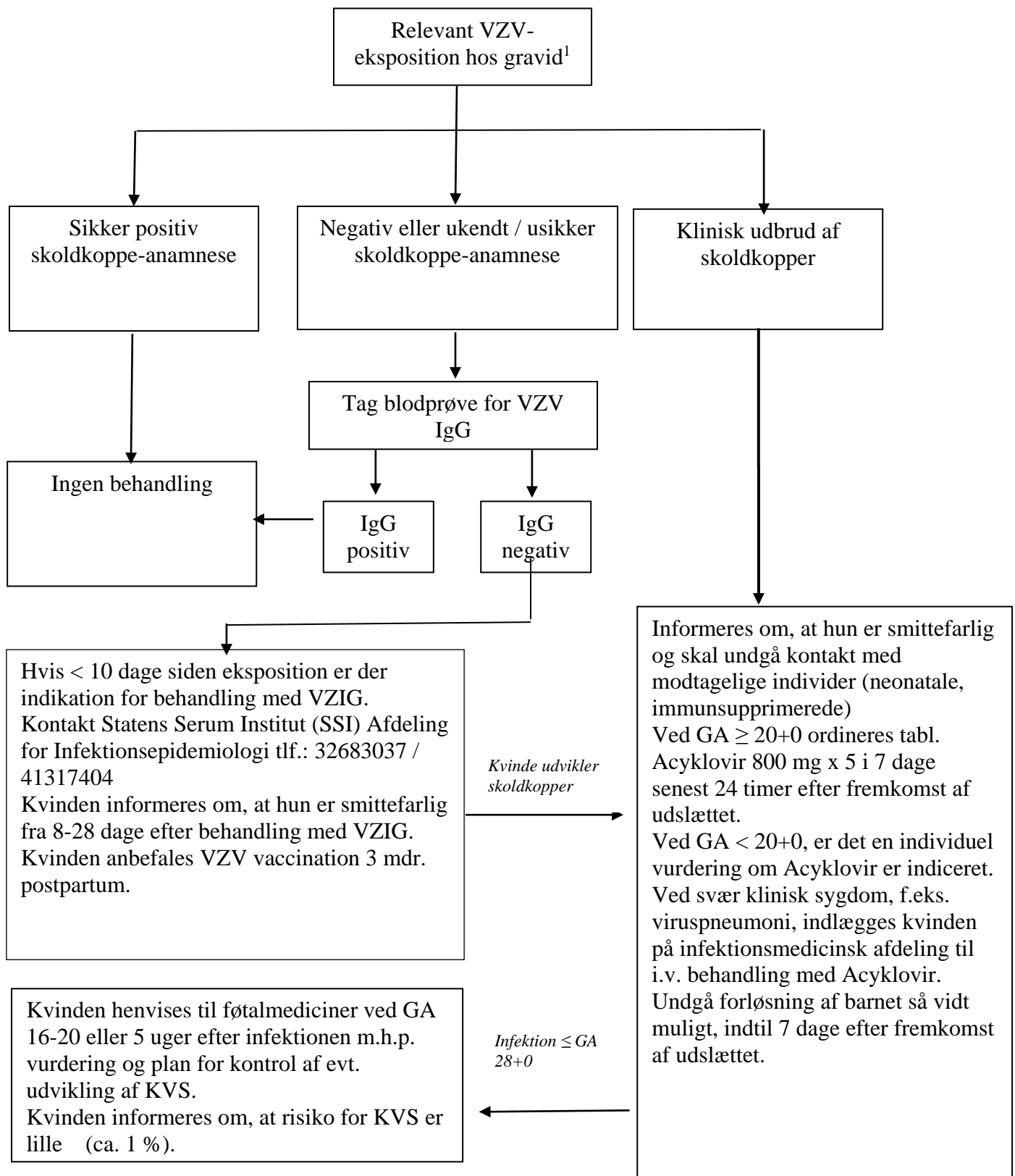
Forfattere:

Benedikt Bau	Ingen COI
Britta Blume Dolleris	Ingen COI
Rikke Lindgaard Hedeland	Ingen COI
Sarah Camilla Jeppesen	Ingen COI
Dorthe Kolster	Ingen COI
Susanne Lund Kristensen	Ingen COI
Kasper Pihl	Ingen COI
Ulla Bonde van Zwol	Ingen COI

Reviewer:

Anna Aabakke	Ingen COI
--------------	-----------

Appendiks 2: Flowchart



1: Ansigt til ansigtkontakt med en smitsom person eller ophold i samme rum som en smitsom person i 15 minutter[1,3].