

Farmakoterapi vid herpes simplex-, varicella- och herpes zosterinfektioner – Behandlingsrekommendation

De flesta infektioner orsakade av herpes simplexvirus (HSV) och varicellazostervirus (VZV) är lindriga. De terapeutiska vinsterna är således begränsade, varför antiviral behandling generellt inte är motiverad. Detta gäller t.ex. för de flesta fall av munsår som orsakas av HSV och vattkoppor/vattenkoppor orsakade av VZV. Dessa virus kan dock ibland orsaka allvarliga infektioner och medföra speciella problem för vissa patientkategorier som t.ex. immunsupprimerade patienter, gravida kvinnor och nyfödda.

Med anledning av nytillkomna läkemedel och ny kunskap om äldre antivirala läkemedel genomfördes en workshop den 15–16 september 2004 i samarbete mellan Läkemedelsverket och Referensgruppen för antiviral terapi (RAV), vilket ledde till en uppdatering av tidigare behandlingsrekommendationer från 1997.

Rekommendationens innehåll

- Bakgrundsinformation: virologi, presentation av antivirala läkemedel, resistenssituationen, koncentrationsbestämning, vacciner
- Infektion med herpes simplexvirus (HSV)
- Infektion med varicella-/herpes zostervirus (VZV)
- HSV- och VZV-infektioner hos immunsupprimerade patienter
- HSV- och VZV-infektioner hos gravida och nyfödda

Virologi

Herpes simplexvirus 1 och 2 (HSV-1 och HSV-2) och varicellazostervirus (VZV) tillhör herpesvirusfamiljen. Alla tre virus etablerar livslång persisterande infektion i sensoriska nervceller, varifrån virus kan reaktiveras och ge kliniska symtom. Dessa herpesvirus är höljeförsedda DNA-virus med likartad morfologi. Virusgenomet kodar för över 80 proteiner varav flera är enzymer. Bland enzymerna utnyttjas tymidinkinas och DNA-polymeras som angreppspunkter för dagens antivirala läkemedel. Nukleinsyran ger möjlighet till specifik och känslig DNA-diagnostik. Vissa glykoproteiner på virusytan är starkt antigena och används i den serologiska diagnostiken.

Tabell I.

| Aktiv substans | Beredningsform |
|----------------|------------------------------|
| Aciklovir | Intravenös, peroral, topikal |
| Valaciklovir | Peroral |
| Penciklovir | Topikal |
| Famciklovir | Peroral |
| Foskarnet | Intravenös |
| Docusanol | Topikal |

Antivirala läkemedel

Den antivirala behandlingen av HSV och VZV sker främst med nukleosidanalogenerna aciklovir, valaciklovir, famciklovir och penciklovir. Alla dessa medel fosforyleras av viralt tymidinkinas och hämmar specifikt den virala DNA-syntesen. Känsligheten för dessa medel är lägre för VZV än för HSV, varför högre doser krävs för behandling av vattkoppor och bältros än för herpes simplex-infektioner. Vid resistensutveckling mot nukleosidanalogenerna kan pyrofosfatanalogen foskarnet och nukleotidanalogen cidofovir övervägas. Aciklovir introducerades först och var länge standardläkemedlet, men har nackdelen att absorberas dåligt från mag-tarmkanalen. Valaciklovir är en prodrug, som spjälkas till aciklovir och valin i tarmslemhinnan, vilket ger en högre biotillgänglighet av aciklovir vid peroral behandling. Valaciklovir kan därför doseras med längre intervall. Penciklovir finns endast i topikal beredning då medlet inte absorberas i mag-tarmkanalen, medan dess prodrug famciklovir har god oral biotillgänglighet. Ganciklovir är inte godkänt för behandling av HSV-1, HSV-2 eller VZV, men bl.a. vid behandling av cytomegalovirus-infektioner kan det vara viktigt att känna till, att läkemedlet även har aktivitet mot dessa virus (se Tabell I).

Resistens

Resistensutveckling vid HSV-infektion är ovanligt hos immunkompetenta patienter men kan vara ett problem hos immunsupprimerade patienter. Den vanligaste formen av resistens förorsakas av virusmutanter som saknar funktionellt tymidinkinas, men mutationer i DNA-polymeras kan även förekomma. Hos en infekterad patient kan en resistent stam selekteras fram under antiviral behandling. Denna är dock vanligen lågvirulent och föga smittsam. Vid recidiv efter avslutad behandling återkommer vanligen patientens ursprungliga, känsliga virus. Av detta skäl har spridning av resistent HSV-stammar inte blivit ett problem såsom spridningen av antibiotikaresistenta bakterier. Resistensutveckling hos VZV är mycket ovanlig.

Koncentrationsbestämning av aciklovir

Det är ovanligt med biverkningar vid behandling med aciklovir och dess prodrug valaciklovir, men allvarliga neurotoxiska symtom kan förekomma hos patienter med nedsatt njurfunktion. Vid misstänkt neurotoxicitet rekommenderas koncentrationsbestämning av aciklovir och dess metabolit 9-karboximetoximetylguanin (CMMG). I Sverige utförs denna analys på avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge. Ytterligare information finns att hämta i bakgrundsdokumentationen.

Vacciner

Det finns två godkända vacciner med levande försvagade virus mot VZV vilka har dokumenterad skyddseffekt. Däremot saknas godkända vacciner mot HSV. Indikationerna för VZV-vaccination diskuteras för närvarande. I denna publikation tas endast upp etablerade vaccinationsrekommendationer för vissa speciella riskgrupper.

Infektion med herpes simplexvirus (HSV)

Infektioner som orsakas av såväl HSV-1 som HSV-2 är ofta asymtomatiska. HSV-1 och HSV-2 infektioner kan vid primär och återkommande infektion ge olika typer av kliniska manifestationer, framförallt i hud och slemhinnor. Allvarlig HSV-infektion kan drabba ett flertal organsystem och bör alltid handläggas i samråd med läkare med specialkompetens på området. Det är viktigt att vara uppmärksam på att HSV-infektion kan drabba ögon, nervsystemet och inre organ utan att det finns herpesblåsor på hud eller slemhinnor.

Epidemiologi

Både HSV-1 och HSV-2 smittar vid såväl symtomatisk som asymtomatisk infektion, mest som kontaktsmitta. De flesta seropositiva individer har aldrig märkt några kliniska symtom. Vid 15 års ålder har cirka 30–40 % av befolkningen serokonverterat mot HSV-1 och i vuxen ålder 70–80 %.

HSV-2 seroprevalensen är mycket låg före sexuell debut. I Sverige är 15–20 % av gravida kvinnor seropositiva. Frekvensen hos män är något lägre.

Spektrum vid förstagångsinfektion har dock ändrats och HSV-1 har blivit vanligare som orsak till genital herpes

Patogenes

Infekterade celler lyseras och det uppstår en blåsbildning och inflammation. Virus etablerar sig i persisterande tillstånd i neuronernas cellkärnor efter att ha transporterats dit i det sensoriska axonet. Härifrån kan virus reaktiveras och förorsaka lytiska infektioner. Aktivering kan bl.a. framkallas av immunsuppression, stress, menstruation, infektioner och solljus. Mekanismen är ej klarlagd. Vid både primär och återkommande infektion kan viremi förekomma. HSV-1 etableras övervägande i de övre kroppsregionerna och HSV-2 mest i genitalområdet. Dock ses HSV-1 in-

fektion hos en ökande andel av patienter med genital herpes.

Laboratoriediagnostik av HSV

- Specifikt påvisande av HSV-DNA med PCR eller annan metod för att påvisa nukleinsyra är den känsligaste metoden och kan användas på samtliga förekommande provmaterial, såsom blåssekret, likvor, och andra kroppsvätskor. Svar kan fås inom ett dygn. Kvantitativa DNA-påvisningsmetoder används på vissa laboratorier. Värdet av kvantifiering utvärderas för närvarande.
- Virusisolering har alltmer ersatts av DNA-påvisning, men har fortfarande en roll bland annat vid resistensfrågeställningar.
- Antigendetektion kan fortfarande ha sin plats i akutdiagnostiken men har på många laboratorier ersatts av den känsligare DNA-påvisningen.
- Serologi (antikroppsbestämning), används framför allt för att avgöra om individen är bärare av HSV eller har en primärinfektion. Typspecifik serologi används bland annat vid STI- och graviditetsrådgivning. Kunskap om testens prestanda är av vikt för tolkningen. IgM-diagnostik kan användas för att styrka primärinfektion.

Kliniska manifestationer av HSV hos immunkompetenta patienter

Orolabial herpes simplex

Primärinfektion

Klinik

Primärinfektionen är ofta asymtomatisk eller ger lätta symtom. Den kan dock manifesteras som en svår gingivostomatit med sårbildning i munslemhinna och svalg samt allmänpåverkan och feber. Tillståndet är vanligast hos barn och kan medföra nutritionssvårigheter som kan föranleda sjukhusvård.

Diagnostik

Diagnosen är klinisk men kan verifieras med viruspåvisning från lesioner.

Behandling

Symtomlindrande behandling i form av lokalanestetikum eller analgetikum ges i första hand. Effekten av antiviral behandling är dåligt dokumenterad men kan eventuellt vara av värde vid uttalad gingivostomatit. Behandling: aciklovir 100 mg \times 5 p.o. till barn under två år, 200 mg \times 5 till barn över två år och vuxna i 5–10 dagar (Rekommendationsgrad C). Vid nutritionssvårigheter kan intravenös antiviral behandling ges.

Recidiverande infektion

Klinik

Ofta uppträder prodromalsymtom i form av smärta och parestesier några timmar till någon dag före utbrott. Tillståndet karakteriseras i typiska fall av grupperade blåsor/sår på rodnad botten på eller intill det läpproda.

Behandling

Godkända läkemedel för **lokal** antiviral behandling av vuxna och barn över 12 år innefattar krämer innehållande aciklovir, penciklovir och docusanol. Effekten är marginell och behandling kan inte rekommenderas generellt. Om lokalbehandling prövas ska den påbörjas tidigast möjligt, helst under prodromalfasen.

Vid mycket besvärande recidiv eller komplikationer kan peroral antiviral behandling vara indicerad.

Kontinuerlig suppressionsbehandling peroralt kan ges till personer med svåra och/eller mycket täta recidiv. Behandlingen bör omprövas efter en period som får bedömas individuellt.

Profylax

Solskyddsmedel kan förebygga recidiv utlöst av UV-ljus.

Smittrisk vid kontakt med spädbarn; vg. se avsnitt om Orolabial herpes under graviditet.

Hudkomplikationer vid HSV-infektion

Eczema herpeticum

Vid atopisk dermatit kan en spridning av HSV ske med eczema herpeticum (Kaposi varicelliforma eruption) som följd. Den ses framför allt vid primärinfektioner hos barn men förekommer också hos vuxna. Tillståndet kan också ses vid recidiverande HSV-infektion. Specialist (dermatolog/infektionsspecialist) bör kontaktas.

I regel ges antiviral behandling peroralt: aciklovir 100 mg \times 5 till barn <2 år, 200 mg \times 5 till barn >2 år och vuxna i 5–10 dagar. Vid allvarligt utbrott hos barn kan intravenös behandling med aciklovir övervägas: 5 mg/kg \times 3 alternativt 250 mg/m² \times 3 i.v. i 5–10 dagar (Rekommendationsgrad D).

Whitlow (HSV-infektion på fingret)

Herpesinfektion på fingret misstolkas ofta som bakteriell paronyki. Herpesdiagnosen bör verifieras. Vid behov kan peroral behandling ges med antiviralt läkemedel enligt ovan.

Erythema multiforme

HSV-infektion är en vanlig orsak till recidiverande erythema multiforme. Suppressionsbehandling kan bli aktuellt. Patienten bör behandlas av specialist.

Genital herpes simplex

Primärinfektion

Klinik

Primärinfektionen är oftast asymtomatisk men kan i vissa fall ge upphov till en uttalad sjukdomsbild med allmänsymtom och lymfkörtelsvullnad. Lesionerna är oftast bilaterala, utbredda och smärtsamma. Förutom på yttre genitalia kan lesioner förekomma på cervix, i urinblåsan och analt. Miktionsvärigheter är vanligt förekommande och blåspares kan ses även utan synliga yttre lesioner. Systempåverkan med meningit eventuellt komplicerad av myelit/radikulit förekommer också.

Diagnostik

Viruspåvisning rekommenderas för att säkra diagnosen och kunna ge adekvat information avseende prognos. HSV-1 recidiverar i mindre utsträckning än HSV-2.

Behandling

Antiviral behandling bör sättas in så tidigt som möjligt och är indicerat så länge nya lesioner uppstår. Peroralt aciklovir 200 mg \times 5, valaciclovir 500 mg \times 2 och famciklovir 250 mg \times 3 har likvärdig effekt (Evidensgrad 1). Preparatvalet styrs av dosering och kostnad. Behandlingstiden är 5–10 dagar för samtliga medel.

Recidiverande infektion

Klinik

I typiska fall ses en eller flera grupper med blåsor och/eller sår. Bilden kan vara okarakteristisk och fel-diagnostiseras som svampinfektion, balanit, urinvägsinfektion, uretrit mm.

Diagnostik

Diagnosen bör vid något tillfälle bekräftas med viruspåvisning, särskilt inför ställningstagande till suppressionsbehandling. Den kliniska bilden kan vara oklar och motiverar liberal inställning till provtagning vid okarakteristiska lesioner. Om synliga lesioner saknas kan typspecifik serologi vara av värde.

Behandling

Behandlingen planeras i samråd med patienten. Vid få och korta utbrott är antiviral behandling sällan indicerad. Vid kraftigt utbrott kan oral behandling i fem dagar med aciklovir 200 mg \times 5, valaciclovir 500 mg \times 2 eller famciklovir 250 mg \times 2 användas (Rekommendationsgrad A). Behandlingen påbörjas tidigast möjligt, helst i prodromalskedet, och patienten förses med recept på läkemedel att användas vid tecken på recidiv. Studier talar för att tre dagars behandling kan vara tillräcklig (Evidensgrad 3).

Suppressionsbehandling kan bli aktuellt vid frekventa recidiv (\geq 6/år), svåra skov med komplicerat förlopp eller vid recidiverande herpes hos individer som är i en livsfas då ett herpesutbrott är särskilt belastande. Godkänd behandling är peroralt aciklovir 400 mg \times 2 och valaciclovir 500 mg \times 1 eller 250 mg \times 2. Vid >10 skov/år har dosering 2 gånger dagligen av valaciclovir visat sig bättre än dosering en gång dagligen. Behandlingen bör omprövas efter ett halvt till ett år.

Profylax

Rådgivning och information till patienten är viktigt. Kondom minskar risken för smitta och rekommenderas vid sexuell kontakt med tillfällig partner.

Om en gravid kvinnas partner har känd herpes genitalis kan typspecifik serologi på kvinnan vara av värde för rådgivning om smittförebyggande åtgärder.

Suppressionsbehandling minskar smittrisken (Evidensgrad 4) men behandling enbart för att förhindra smitta till partner är inte indicerad (Evidensgrad 4).

HSV-infektioner i ögat

OBS! att HSV-infektion är en viktig differentialdiagnos vid ensidig ögonrodnad, särskilt när det finns anamnes på orolabial herpes.

Neonatal konjunktivit

Ögat är angripet i cirka vart femte fall av HSV-infektion i nyföddhetsperioden.

Klinisk bild

Konjunktivit, eventuellt med blåsor runt ögat eller på andra ställen på kroppen. Även kornea kan vara angripen.

Diagnostik

Prov från konjunktiva för påvisning av HSV.

Behandling

Vid klinisk misstanke eller positiv HSV-diagnostik från konjunktiva bör barnläkare kontaktas för vidare utredning och behandling med intravenöst antiviralt medel.

Primär okulär herpes simplex

Klinik

Primär okulär HSV-infektion uppträder vanligtvis som ensidig konjunktivit med små blåsor på ögonlocket och ömmande lymfkörtlar preaurikulärt. Mer omfattande sjukdomsbild med bilateralt engagemang förekommer undantagsvis. Keratit kan uppträda men ses sällan vid samtidigt hudengagemang. Vid oklar diagnos bör prover tas för virusdiagnostik. Incidensen för herpesorsakad ögonsjukdom oavsett om det är förstagsångsinfektion eller recidiv är cirka 20 på 100 000 individer och år.

Behandling

Aciklovir ögonsalva $\times 5$ i minst fem dygn vid konjunktivit (Rekommendationsgrad D). Kontroll efter två till tre dygn, då det bör ha skett en förbättring. Peroralt aciklovir kan övervägas vid kraftigt utbrott.

Ögonläkare måste kontaktas vid misstanke om keratit dvs. vid ciliär (perikorneal) injektion samt vid utdragen eller uttalad inflammation och vid terapivikt.

Herpes simplexkeratit

Klinik

Herpes simplexkeratit är i regel en reaktiverad infektion. Den klassiska keratiten uppträder som ett grenformat infiltrat (keratitis dendritika) som ses bäst i förstoring efter färgning med fluorescein. Den ciliära injektionen kan vara svag. Ögat är ljuskänsligt och synnedsättning kan förekomma. Smärtan behöver inte vara uttalad och avtar för varje recidiv pga. minskande korneasensibilitet.

Diagnostik

Diagnosen är klinisk men viruspåvisning via kornealskrap bör ändå övervägas vid hög recidivbenägenhet, eftersom sjukdomen kan övergå i mer svårtolkade tillstånd.

Behandling

Aciklovir ögonsalva $\times 5$ insättes och ges i 10–12 dagar (Rekommendationsgrad B). Ögonläkare kopplas in för uppföljning. Kvarstående sårbildning efter behandlingsperioden beror normalt på lokal nekros och/eller nedsatt känsel och behandlas med tårersättningsmedel. Bestående inflammation kan behöva behandlas med lokala steroider i samråd med ögonläkare (Rekommendationsgrad D).

Supprimerande behandling med aciklovir peroralt 400 mg $\times 2$ bör övervägas vid täta recidiv, synhotande sjukdom (särskilt hos barn) och för patienter som hornhinnetransplanterats pga. skada efter HSV-infektion (Rekommendationsgrad A).

Andra kliniska bilder

Djupare keratit utan epitelsår, s.k. stromakeratit eller diskiform keratit är ovanliga former. Synnedsättning är huvudsymtom. Lokala steroider med nedtrappning till minsta möjliga underhållsdos med daglig engångsdos av lokalt aciklovir som profylax mot epitelial keratit är behandlingspraxis (Rekommendationsgrad D). Djupare inflammation i ögat, uveit, orsakar värk och kan också ge synnedsättning. Keratouveit behandlas på samma sätt som djupare keratit (Evidensgrad 3–4), medan isolerad uveit med sektoratrofi av iris bör behandlas med lokala steroider och tillägg med peroralt aciklovir 400 mg $\times 5$ i minst en månad (Rekommendationsgrad C). Vid oklar herpesanamnes kan PCR-prov från tårvätska eller kammarvatten styrka diagnosen.

HSV-infektioner i CNS

Herpes simplexmeningit

Klinik

HSV-2 är en viktig orsak till serös meningit och den vanligaste orsaken till recidiverande serös meningit. Meningit förekommer både med och utan samtida hud- och slemhinnelesioner. Associerade myelit-/radikulitsymtom är vanliga, särskilt blåspares.

Diagnostik

Diagnosen verifieras med detektion av HSV-2 DNA i likvor med PCR, som har mycket hög sensitivitet vid primärinfektion men lägre vid recidivmeningit. I det senare fallet har man hjälp av anamnes på tidigare genital herpes eller tidigare serös meningit och stöd av påvisning av HSV-2 antikroppar i serum, som tecken på tidigare genomgången HSV-2 infektion.

Behandling

Kontrollerade studier saknas men med tanke på den långa symtomdurationen vid primärinfektion rekommenderas valaciklovir 1 g $\times 3$ i 7 dagar (Rekommendationsgrad D). Intravenös tillförsel av aciklovir kan bli aktuell om det föreligger svårigheter med försörjning peroralt eller vid kräkningar. Förloppet vid recidiv är oftast lindrigare, varför behandling inte alltid är aktuell. Vid frekventa recidiv kan suppressionsbehandling övervägas. Behandlingen bör då omprövas årligen.

Herpes simplexencefalit

Klinik

Herpes simplexencefalit är sällsynt (2–4 fall/miljon och år). Tillståndet är allvarligt med huvudvärk, feber, förvirring, personlighetsförändring och ibland fokalneurologiska symtom. Encefalit orsakas i huvuddelen av fallen av HSV-1. Mortalitet vid obehandlad infektion är 70 %. Dödsfall och svåra sequelae förekommer även efter adekvat behandling. Encefalit är inte associerad med aktuell labial herpes.

Diagnostik

Diagnosen verifieras i akutskedet med detektion av HSV DNA i likvor med PCR. Vid negativt utfall i initialskedet tas nytt likvorprov för PCR under fortsatt antiviral behandling. Diagnosen kan bekräftas i senare skede genom påvisning av HSV-specifik intratektral antikroppsproduktion.

Behandling

Antiviral behandling bör sättas omedelbart på klinisk misstanke utan att invänta PCR-resultatet. Spädbarn 0–3 månader behandlas med aciklovir 20 mg/kg \times 3 i.v. Barn 3 månader–12 år behandlas med aciklovir 500 mg/m² \times 3 i.v. Barn över 12 år och vuxna behandlas med 10–15 mg/kg \times 3 i.v. under 14–21 dagar (Rekommendationsgrad A). Studier av förlängd behandling med valaciklovir pågår.

OBS! adekvat hydrering är viktig liksom kontroll av njurfunktionen. Dosen bör anpassas vid nedsatt njurfunktion!

Glukokortikoider ges vid kliniska tecken på hjärnödem (Rekommendationsgrad D).

Bells pares

Bells pares kan orsakas av HSV-infektion. Några säkra slutsatser om värdet av glukokortikoider och/eller antiviral behandling har inte kunnat dras från hittills utförda studier. En svensk-finsk behandlingsstudie pågår för närvarande.

Infektion med varicella-/herpes zoster-virus (VZV)

Primärinfektion med VZV kan ibland vara subklinisk hos barn. Vid symptomatisk primärinfektion uppträder vanligen vattkoppor/vattenkoppor (varicella). Reaktivering i ett senare skede kan leda till bältros (herpes zoster) och sker främst vid högre ålder eller vid immunsuppression. Bältros är vanligen begränsat till ett dermatom. Allvarlig VZV-infektion kan drabba ett flertal organ-system och bör alltid handläggas i samråd med läkare med specialkompetens på området. Man bör vara uppmärksam på att VZV kan drabba öga, inre organ och nervsystemet utan tecken på blåsor på hud eller slemhinnor.

Epidemiologi

Varicellavirus sprids huvudsakligen som luftburen droppsmitta och är ytterst smittsamt. Under årliga epidemier infekteras cirka 97 % av Sveriges befolk-

ning redan före 12 års ålder. Primärinfektionen har under de senare decennierna förskjutits mot de yngre åldersgrupperna. Detta gäller dock inte invandrare från många länder utanför västvärlden där seroprevalensen är lägre, vilket bör beaktas vid smittrisksituationer exempelvis i samband med graviditet.

Bältros drabbar enbart personer som tidigare haft primärinfektion med VZV. Incidensen ökar från 0,4–1,6 per 1000 individer i åldrarna under 20 år till 4,5–11 per 1000 individer över 80 år. Incidensen är högre hos immunsupprimerade individer t.ex. hiv-infekterade och personer med hematologisk malignitet. Även immunkompetenta individer kan få bältros mer än en gång i livet.

Patogenes

Virus infekterar övre luftvägarnas slemhinnor där den första virusreplikationen sker och leder till en primär viremi. Därefter sker replikation i det retikuloendoteliala systemet följt av en sekundär viremi med spridning till hud och slemhinnor där det uppkommer blåsor. Virus transporteras via nervbanorna på samma sätt som HSV och etablerar persistens/latens.

Laboratoriediagnostik av VZV

- Specifikt påvisande av VZV-DNA med PCR eller annan metod för att påvisa nukleinsyra är den mest känsliga metoden och kan användas på samtliga förekommande provmaterial, såsom blåssekret, likvor, och andra kroppsvätskor. Svar kan fås inom ett dygn. Kvantitativa DNA-påvisningsmetoder används på vissa laboratorier. Nyttan av kvantifiering utvärderas för närvarande.
- Virusisolering och antigendetektion har alltmer ersatts av DNA-påvisning.
- Serologi (antikroppsbestämning) används framför allt för att avgöra om individen är immun mot eller har en aktuell infektion med VZV. Om laboratorieverifikation av reaktivering av VZV är indicerad kan detta ske genom påvisning av signifikant titerstegring mellan serumprover tagna akut och under konvalescens. IgM-diagnostik är värdefullt vid primärinfektion och ibland även vid reaktivering.

Kliniska manifestationer av VZV hos immunkompetenta patienter

Vattkoppor

Klinik

Varicellavirus orsakar primärinfektion med ofta mer eller mindre svår vattkoppsjukdom, men kan också ge en subklinisk infektion. Risk för allvarligt och komplicerat förlopp föreligger främst hos immunsupprimerade patienter och vid insjuknande efter puberteten.

Behandling av immunkompetenta patienter med vattkoppor

Alla personer över 18 år som söker med vattkoppsjukdom inom 24 timmar från blåsdebut bör erbjudas antiviral behandling (Rekommendationsgrad A).

Personer yngre än 18 år bör erbjudas behandling om allvarlig vattkoppsjukdom föreligger (se faktaruta 1) (Rekommendationsgrad D). Detta gäller även patienter med ökad risk för komplicerat sjukdomsförlopp såsom patienter med underliggande sjukdomar t.ex. immunosuppressiva tillstånd, kronisk lungsjukdom och rökare (Rekommendationsgrad D). Nyttan av antiviral behandling till i övrigt friska barn och ungdomar med lindrig/måttlig vattkoppsjukdom är marginell (Evidensgrad 1). Vid tecken på virusorsakad sjukdomsprogress vid allvarlig vattkoppsjukdom kan behandling påbörjas även efter 24 timmar (Rekommendationsgrad D).

Faktaruta 1.

Tecken på allvarlig vattkoppsjukdom

- Svår allmänpåverkan
- Tät utsädd av blåsor (>500) och blåsor med hemorragiskt inslag
- Trombocytopeni
- Pneumonit
- Allvarliga CNS-symtom såsom encefalit och myelit
- Hepatit
- Symtom från inre organ

Dokumentation om effekt vid behandling av vattkoppor föreligger endast för aciklovir. Kontrollerade studier saknas för famciklovir och valaciklovir. För dosering se Faktaruta 2.

Faktaruta 2.

Aciklovirdosering

Vuxna 800 mg × 5 i 7 dagar peroralt.

Barn 2–12 år 20 mg/kg (dock ej överstigande 800 mg) × 4 i 5 dagar peroralt.

I svåra fall bör behandlingen inledas intravenöst: vuxna 10 mg/kg × 3, barn 500 mg/m² kroppsyta 3 gånger dagligen (Rekommendationsgrad A).

Obs! dosreduktion vid nedsatt njurfunktion, se FASS och avsnittet ”Koncentrationsbestämning av aciklovir” i dessa behandlingsrekommendationer.

CNS-komplicationer vid VZV-infektion – klinik, diagnostik och behandling

Klinik

Akut cerebellär ataxi är den vanligaste CNS-komplicationen till vattkoppor och drabbar framför allt barn. Tillståndet debuterar ofta inom 1 (–3) veckor efter sjukdomsdebut. Trots dramatiska symtom med bredspårig gång, yrsel, feber och kräkningar är prognosen god med spontan utläkning vanligen inom 2–4 veckor, i undantagsfall längre. VZV DNA har påvisats i likvor i en del fall.

Meningit och meningoencefalit förekommer också. VZV är en sannolikt underdiagnostiserad orsak till serös meningit. Encefalit kan uppkomma i samband med vattkoppor eller vid reaktiverad infektion med eller utan förekomst av blåsor i huden. Encefalit och

myelit är sällsynta tillstånd av varierande svårighetsgrad som kan orsaka dödsfall och ge bestående men. Infektionen är ofta en vaskulopati, där VZV kan påvisas i artärer i hjärnan. En annan fruktad komplikation är nekrotiserande vaskulit, som har dålig prognos.

Diagnostik

Detektion av VZV DNA med PCR i likvor i akutskedet och (vid encefalit) påvisning av intratekal antikroppsproduktion i likvor testat tillsammans med serumprov i senare skede.

Behandling

Kontrollerade behandlingsstudier saknas.

Vid cerebellit kan antiviral behandling i form av aciklovir övervägas vid allvarliga symtom.

Vid VZV-relaterad encefalit och myelit rekommenderas aciklovir i.v. 10–15 mg/kg × 3 till vuxna och 500 mg/m² kroppsyta × 3 till barn, under 7–14 dagar jämte glukokortikoider under 3–5 dagar (Rekommendationsgrad D).

Postexpositionsprofylax mot vattkoppor

Postexpositionsprofylax är indicerat till nyfödda som smittats in utero av vattkoppsjuk moder och som fötts innan ett antikroppsvar hos modern hunnit utvecklats. Profylax efter exposition för varicella bör även ges till prematura barn. Till dessa exponerade barn ges alltid varicella-zoster hyperimmunglobulin (VZIG), eventuellt med tillägg av aciklovir per os. För gravid kvinna med negativt antikroppstest kan profylax med aciklovir ges vid exposition efter den första trimestern. För behandlingsrekommendationer vg. se rubriken Vattkoppor hos gravida kvinnor och nyfödda barn.

Postexpositionsprofylax bör även ges till immunsupprimerade individer som saknar immunitet mot vattkoppor. För behandlingsrekommendationer vg. se rubriken HSV- och VZV-infektioner hos immunsupprimerade patienter.

Bältros

Klinik vid okomplicerad bältros på hals, bål och extremiteter

Bältros debuterar ofta med prodromala symtom (smärta, parestesier, subfebrilitet). Därefter uppkommer grupperade blåsor på rodnad hud med lokal smärta och eventuellt parestesi inom ett (eller flera) dermatom med skarp medellinjeavgränsning.

Behandlingsindikation

För individer under 50 år med okomplicerad bältros rekommenderas inte antiviral behandling på grund av marginell klinisk nytta (Evidensgrad 1). Alla patienter över 50 år bör erbjudas antiviral behandling (Rekommendationsgrad D). Tidig behandling kan reducera den akuta smärtan och ge två till tre dagars snabbare utläkning (Evidensgrad 1). Det är ej övertygande dokumenterat att antiviral terapi reducerar incidensen av postherpetisk neuralgi, definierad som neuralgisk smärta mer än tre månader efter sjukdomsdebut (Evidensgrad 1).

Antiviral behandling bör påbörjas snarast, och senast inom 72 timmar från debuten av hudutslagen (Rekommendationsgrad A).

Klinik vid komplicerad bältros hos immunkompetenta patienter

- Påtagliga prodromalsymtom (smärta, parestesier, feber)
- Akut svår smärta
- Allmänpåverkan
- Fler än tio blåsor utanför det primärt afficerade dermatomet
- Bältros med kranialnervsengagemang, speciellt ophthalmicus och oticus
- Neurologisk påverkan, speciellt motorisk neuropati, radikulit, meningoencefalit, myelit, opticusneurit eller retinopati.

Antiviral behandling

Alla personer med komplicerad bältros bör erbjudas antiviral behandling. Vid komplicerad bältros med fortsatt blåsbildning kan behandling övervägas även efter 72 timmar. Vid neurologiskt engagemang kan tillägg av steroidbehandling övervägas (Rekommendationsgrad D).

Rekommenderad behandling är peroralt givet famciklovir 500 mg \times 3 i 7 dagar, valaciklovir 1000 mg \times 3 eller aciklovir 800 mg \times 5 i 7 dagar. Data i en kontrollerad studie har visat likartad effekt med famciklovir i doseringen 750 mg \times 1 peroralt i 7 dagar.

Om peroral behandling ej är möjlig rekommenderas aciklovir intravenöst 10 mg/kg \times 3.

Obs dosreduktion vid nedsatt njurfunktion, se FASS och avsnittet ”Koncentrationsbestämning av aciklovir” i dessa behandlingsrekommendationer.

VZV-infektioner i ögat

Zoster ophthalmicus

Cirka 60 % av patienter med herpes zoster ophthalmicus får ögonkomplikationer.

Klinik

Rodnad och blåsor uppstår i hela dermatomet eller i delar av det. Om blåsorna sitter på näsryggen är risken särskilt hög för att ögat kommer att drabbas. Konjunktivit, keratit, iridocyklit med tryckstegring, opticusneurit och ögonmuskelpares kan uppträda dagar till månader efter debuten av hudutslaget.

Diagnostik

Diagnosen är klinisk men vid atypiska förlopp rekommenderas viruspåvisning från blåsor eller PCR-prov på tår- eller kammarsvätska, det senare vid keratit respektive inre ögoninflammation.

Behandling

Aciklovir 800 mg \times 5, famciklovir 500 mg \times 3 eller valaciklovir 1 000 mg \times 3 i 7 dagar insatt inom 72 timmar efter blåsdebuten resulterar i symtomlindring och minskad risk för keratit och uveit med synned-

sättning (Evidensgrad 1). Aciklovir ögonsalva som alternativ till den perorala behandlingen rekommenderas inte (Evidensgrad 2). Aciklovir ögonsalva som tillägg till den perorala terapin är inte utvärderad men torde ha begränsat värde.

Patienten följs upp med två till tre dagars intervall. Ögonläkare kontaktas. Det saknas underbyggda behandlingsrekommendationer för patienter som söker sjukvård först fyra dygn efter blåsdebuten och som har ögonfynd. Förmodligen är antiviral terapi i detta skede av litet värde. Stromal keratit och uveit bör dock behandlas med lokala glukokortikoiddroppar (Rekommendationsgrad D).

Ovanliga former

Akut retinal nekros är ett synhotande, ytterst allvarligt tillstånd. Den uppstår vid reaktivering av VZV, men HSV typ 1- och 2- och cytomegalvirus-infektioner är också möjliga orsaker. PCR-diagnostik på glaskroppss- eller kammarsvätska är därför av värde. Den behandling som prövats vid misstänkt VZV- och HSV-infektion är intravenöst aciklovir 10 mg/kg \times 3 och/eller intravenöst foskarnet 60 mg/kg \times 3 i 5–10 dagar med tillägg av intravitreal injektioner av ganciklovir 2000 mikrogram eller foskarnet 1 200 mikrogram (Evidensgrad 4). Den intravenösa behandlingsfasen har följts av peroral behandling med aciklovir 800 mg \times 5 eller valaciklovir 1 000 mg \times 3 i 6–10 veckor (Rekommendationsgrad D). Dosen bör anpassas vid nedsatt njurfunktion. Perorala glukokortikoider anses vara av värde när sjukdomsprocessen bringats under kontroll dvs. efter 4–5 dagars intravenös behandling (Evidensgrad 4).

Smärtproblematik vid bältros

Smärtproblematiken vid bältros kan indelas i tre faser: en akut herpetisk neuralgi som åtföljer utslaget och varar i ungefär 30 dygn; en subakut herpetisk neuralgi som varar mellan en till tre månader och en postherpetisk neuralgi kvarstående över tre månader efter sjukdomsdebut.

Akut och subakut herpetisk neuralgi

Klinik

Den akuta smärtan debuterar oftast två till fyra dagar innan blåsorna uppkommit. Den uppträder hos 60–90 % av immunkompetenta personer, dock i mycket lägre frekvens hos personer under 20 års ålder. Den akuta smärtan är i regel lokaliserad till det afficerade dermatomet. Det är viktigt att behandla den akuta smärtan, då detta minskar den totala smärtbördan under hela bältrossjukdomen (Rekommendationsgrad D).

Behandling

Antiviral behandling enligt ovan under Bältros.

Som smärtstillande behandling ges i första hand paracetamol som kan kombineras med kodein. Lokalbehandling med lokalanestetikum för topiskt bruk, t.ex. lidocainkräm, kan prövas (Rekommendationsgrad B). Bäst effekt fås vid beröringssmärta. Vid

svårare smärta kan opioider t.ex. morfin peroralt som tilläggsterapi övervägas (Rekommendationsgrad B). Vid nedsatt njurfunktion väljs ketobemidon. Det är sällan indicerat att ge opioider parenteralt.

Det finns inga kontrollerade studier som stödjer användning av NSAID (icke steroida anti-inflammatoriska läkemedel) preparat vid postherpetisk smärta.

Postherpetisk neuralgi (smärta längre än 90 dagar efter debuten av blåsor)

Postherpetisk neuralgi är en neurogen smärta som skiljer sig patogenetiskt från den akuta bältrossmärtan. Risken för utveckling av postherpetisk neuralgi efter en episod med bältros är 1–15 % och ökar starkt med stigande ålder, speciellt efter 60 års ålder.

Klinik

Smärtan är brännande och molande med intermittenta smärthugg. Ofta förekommer sensoriska symtom som dysestesi och klåda. Beröringssmärta är vanlig. Smärtan kan vara från månader till år. Intensiteten varierar från mild till mycket svår.

Behandling

Behandlingen måste alltid individualiseras (Evidensgrad 1). Vid svår postherpetisk neuralgi bör remiss till smärtspecialist övervägas tidigt. Tabell II sammanfattar behandlingsalternativ som i kontrollerade studier visat effekt. Konventionella analgetika som ASA, NSAID, paracetamol, dextropropoxifen och kodein har vanligen ingen effekt.

Vaccin mot vattkoppor

Två vacciner (Varivax och Varilrix) mot vattkoppor, med levande försvagat virus, finns för närvarande på marknaden. Båda vaccinerna ger ett relativt gott skydd och har få biverkningar. Barn till och med 12 års ålder ges en vaccindos och vuxna och ungdomar från 13 års ålder två doser med 4–8 veckors mellanrum. Vaccinvirusstammen etablerar latens på samma sätt som vildtypsvirus, vilket kan leda till bältros senare

i livet. Hittills tyder data på att vaccination ger en lägre frekvens av bältros än infektion med vildtypsvirus. Vaccinet ingår i barnvaccinationsprogrammet i bl.a. USA, Japan, Syd-Korea och Tyskland. Det är endast i USA som vaccinet använts i stor omfattning och utvärdering av effekten skett systematiskt sedan införandet 1996. Data talar för att massimmunitet mot vattkoppor kan uppnås. Det är för tidigt att uttala sig om den långsiktiga effekten mot bältros. I Skandinavien är vaccinerna godkända för aktiv immunisering mot VZV-infektion av icke-immuna barn från 9–12 månaders ålder, ungdomar och vuxna.

Varicellavaccin rekommenderas i Sverige som primärprevention mot svår sjukdom hos speciella riskgrupper och deras anhöriga samt till icke-immuna friska vuxna (Evidensgrad 1). Vaccination av riskgruppspatienter ges efter samråd med specialist med kompetens inom området. Viktiga grupper i detta sammanhang är även vissa kategorier av sjukvårdspersonal. **Vaccinet är kontraindicerat** till gravida och gravt immunosupprimerade personer.

Expertmötet har inte sett det som sin uppgift att värdera existerande barnvaccinationsprogram.

Postexpositionsprofylax med vaccin mot vattkoppor

Skyddande postexpositionseffekt har visats i begränsade studier där vaccinet har givits inom tre dagar från exposition (Evidensgrad 3). En protektionseffekt på 70–100 % har rapporterats med olika vaccinformuleringar administrerade inom den givna tidsramen. Dessutom finns begränsad dokumentation som tyder på att vaccination givet fyra till fem dygn efter exposition kan påverka sjukdomsförloppet (Evidensgrad 3).

Denna postexpositionsprofylax kan vara av värde hos immunkompetenta individer. Tillgängliga, levande vaccin bör inte kombineras med antiviral terapi som postexpositionsprofylax mot VZV, eftersom de antivirala läkemedlen kan ha effekt mot vaccinvirus med utebliven vaccineffekt som följd.

Tabell II. Behandlingsalternativ

| Läkemedel | Initialdos | Maxdos/Kommentar | Biverkningar |
|--|--|--|---|
| Tricykliska antidepressiva (Rekommendationsgrad A) | Amitriptylin 10–25 mg Nortriptylin 10–25 mg | Totaldos 75–150 mg/d Tolerabilitetsproblem hos äldre. | Trötthet, konfusion, antikolinerg effekt Hjärtpåverkan |
| Gabapentin (Rekommendationsgrad A) | 300 mg p.o. | Dostitrering till max 3600 mg/d Försiktighet vid nedsatt njurfunktion | Trötthet, yrsel, ataxi, nystagmus |
| Karbamazepin (Rekommendationsgrad C) | 100–200 mg × 2 p.o. | Dostitrering till max 500 mg × 2 | Trötthet, huvudvärk, illamående, leukopeni |
| Kapsaicin (Rekommendationsgrad B) | Topikal applikation 3–4 × per dag | Endast på läkt hud | Hudirritation, brännande sensation |
| Lidocain (Rekommendationsgrad B) | Topikal applikation 2 × per dag | Endast på läkt hud | Hudirritation, bedövningsskänsla |
| Opioider (Rekommendationsgrad B) | Oxikodon 5 mg p.o. 4 × per dag | Totaldos 80 mg/d Kombineras med laxantia | Trötthet, illamående, förstoppning, yrsel, beroendeframkallande |

HSV- och VZV-infektioner hos immunsupprimerade patienter

Hos patienter som är immunsupprimerade är HSV- och VZV-infektioner ofta allvarligare än hos immunkompetenta patienter. Dessutom kan sjukdomsmanifestationerna skilja sig åt. Därför är handläggningen av dessa patienter i allmänhet en angelägenhet för specialister inom området.

Definition av ”immunsupprimerade”

Begreppet immunsupprimerad avser främst följande patientkategorier, framför allt de med cellulära immundefekter:

- Benmärgstransplanterade
 - Organtransplanterade
 - Cytostatika- och högdossteroidbehandlade
 - Patienter med hematologisk malignitet
 - Patienter med HIV-infektion med kraftigt nedsatt immunförsvar
 - Patienter med kongenitala immundefekter
 - Patienter behandlade med TNF-alfa antagonister
- HSV- och VZV-infektioner hos immunsupprimerade kan manifesteras på många skilda sätt, och därför bör den mikrobiologiska diagnostiken drivas långt.

HSV-infektioner hos immunsupprimerade

HSV-infektionerna är vanligen lokala och manifesteras orofaciellt, dermalt eller genitalt. Obehandlade kan de utvecklas till allvarliga tillstånd. Risken för detta är högre hos dessa patienter än hos immunkompetenta.

Exempel på sådana allvarliga tillstånd är:

- Utbredda djupa, ofta okarakteristiska slemhinnelesioner
- Djupa, långvariga, utbredda, nekrotiska, smärtsamma sår i och nära kroppsöppningar
- Pneumonit med antingen fokala eller diffusa bilaterala interstitiella infiltrat
- Lokala sår i esofagus och ventrikel
- Hepatit
- Enterit

Behandling

Inför behandling bör man överväga och om möjligt vidta åtgärder som förbättrar patientens immunologiska status. De flesta patienterna bör erhålla specifik antiviral terapi baserad på graden av immunsuppression, infektionens utbredning och lokalisation. Rekommenderad peroral dosering för HSV-infektioner hos immunsupprimerade patienter är aciklovir 200 mg \times 5 och famciklovir 500 mg \times 2. Behandlingstidens längd bör individualiseras (Rekommendationsgrad D).

Tabell III. Preparatval och dosering vid behandling av immunsupprimerade.

Behandlingstiden bör individualiseras.

| Läkemedel | Dosering behandling | Dosering profylax |
|-------------|---------------------|-----------------------------|
| Aciklovir | 200 mg \times 5 | 200–400 mg \times 4 |
| Famciklovir | 500 mg \times 2 | Inga data finns publicerade |

Mukokutant lokaliserad infektion kan i allmänhet behandlas peroralt (Rekommendationsgrad A). Allvarlig herpes simplex-infektion hos immunsupprimerade patienter bör initialt behandlas intravenöst (Rekommendationsgrad B), vilket kan följas av peroral behandling då infektionen är under kontroll. Vid behandlingssvikt kan resistens föreligga varvid byte till foskarnet rekommenderas (Rekommendationsgrad D).

Profylax

Patienter med hög risk för svåra och återkommande HSV-infektioner bör erbjudas förebyggande antiviral behandling (Rekommendationsgrad A). Exempel på sådana patientgrupper är HSV-seropositiva patienter som genomgått stamcellstransplantation eller skall genomgå högdosbehandling för leukemi.

Immunsupprimerade patienter som tidigare fått allvarliga och/eller frekvent recidiverande HSV-infektioner bör också erbjudas förebyggande behandling (Rekommendationsgrad C).

VZV-infektioner hos immunsupprimerade

Vattkoppor

Vattkoppor är en potentiellt livshotande sjukdom hos immunsupprimerade patienter. Spridning till inre organ, såsom lunga och lever, disseminerad intravasal koagulation samt cerebralt engagemang är vanliga komplikationer. Infektionen kan debutera som affektion av inre organ. Behandling skall inledas redan vid klinisk misstanke i avvaktan på specifik diagnos.

Behandling av immunsupprimerade med vattkoppor

Alla immunsupprimerade patienter med vattkoppor skall ges antiviral terapi

Initial behandling ges med intravenöst aciklovir, 10 mg/kg \times 3 till vuxna och barn >12 år, 500 mg/m² \times 3 till barn <12 år (Rekommendationsgrad A). Övergång till oral behandling kan ske efter förbättring av allmäntillståndet.

Profylax mot primär infektion med VZV

Vaccination är indicerad hos seronegativa patienter med leukemi i remission och seronegativa patienter som skall genomgå organtransplantation (Rekommendationsgrad B).

Postexpositionsprofylax med varicella-zoster hyperimmunglobulin (VZIG) (Rekommendationsgrad C) givet inom 96 timmar efter exposition är bäst dokumenterad. Praktisk erfarenhet talar för att postexpositionsprofylax med ett antiviralt läkemedel är ett lik-

värdigt alternativ (barn <10 år: aciklovir 20 mg/kg × 4, max 800 mg × 4, äldre barn och vuxna: valaciklovir 500–1000 mg × 3, peroralt) ges (Rekommendationsgrad D). Den antivirala läkemedelsbehandlingen påbörjas snarast efter expositionen och bör pågå i två veckor.

Herpes zoster

Utbredning i ett dermatom är vanligast men flera dermatom kan engageras. Dissemination sker i 15–30 % av fallen och ger ofta komplikationer:

- Ett/flera dermatom med spridda vesikler
- Ett/flera dermatom med spridning till inre organ
- Varicellaliknande bild eventuellt med spridning till inre organ
- Infektion i inre organ (hepatit, pneumonit, ”akut buk”) utan exantem (zoster sine herpetica)
- Cerebralt engagemang utan exantem.

Behandling

Alla patienter bör behandlas snarast möjligt. Vid CNS-engagemang rekommenderas alltid i.v. behandling med aciklovir, vg. se avsnitt ovan gällande detta. Vid andra allvarliga former av zoster ges initialt aciklovir i.v. 10 mg/kg × 3 som kan följas upp med peroral antiviral behandling (Rekommendationsgrad B). Vid begränsad dermatomal utbredning kan oral behandling ges initialt efter individuell bedömning. Perorala alternativ är aciklovir 800 mg × 5, dess prodrug valaciklovir 1 g × 3 eller famciklovir 500 mg × 3 (Rekommendationsgrad D).

Profylax

Antiviral profylax i form av aciklovir 800 mg × 2 alt. valaciklovir 500 mg × 2 mot herpes zoster är endast indicerad hos patienter med mycket hög risk, t.ex. allogent stamcellstransplanterade patienter med GVH (Rekommendationsgrad B). Denna profylax bör ges under lång tid.

HSV- och VZV-infektioner hos gravida kvinnor och nyfödda barn

Orolabial herpes under graviditet och vid kontakt med nyfödda

Orolabial herpes kan överföras till det nyfödda barnet via direktkontakt. Risk för sjukdom hos barnet föreligger om det ej har skyddande maternella antikroppar, dvs. om modern inte haft HSV-infektion tidigare. Vid maternell *primärinfektion* med orolabial HSV under slutet av graviditeten (3 veckor före beräknad partus) och tiden närmast efter förlossningen (upp till 2 veckor) föreligger därför indikation för behandling av modern med aciklovir peroralt, 200 mg × 5 i 5–10 dagar. Se f.ö. under ”Barn som exponerats för herpes via modern”.

Recidiv av oral herpes hos modern utgör inte något större hot mot barnet. God handhygien och undvikande av oral kontakt med barnet rekommenderas. Detta gäller även andra personer med pågående oral herpes.

Genital herpes simplex hos gravida

De flesta fall av neonatal herpesinfektion orsakas av en atypisk eller asymtomatisk HSV-infektion i förlösningsskanalen. Smittöverföring från mor till barn kan därför vara svår att uppmärksamma och möjligheten att förebygga smitta till barnet är således begränsad.

Primär herpesinfektion hos modern vid förlossningen medför stor smittrisk (30–50 %) för barnet på grund av hög virusmängd och avsaknad av skyddande maternella antikroppar. Vid pågående recidiv av herpes genitalis hos modern är smittrisken för barnet väsentligt mindre (<1–4 %). På grund av att det senare tillståndet är mycket vanligare smittas lika många barn efter recidiv av herpes som efter primärinfektion.

Epidemiologi

Det är vanligt att gravida kvinnor i Sverige är seropositiva mot HSV-1 (60–70 %) och HSV-2 (15–20 %). Trots detta är risken för barnet att insjukna i neonatal herpesinfektion liten – t.ex. beräknas den vara 1:6 000 om modern är HSV-2 seropositiv.

Klinisk bild

I regel är infektionen hos den gravida kvinnan mild eller asymtomatisk. Allvarliga symtom, såsom nekrotiserande vulvit och cervicit, hepatit eller disseminerad infektion, uppträder sällan.

Diagnostik

Anamnes på genital herpes hos den gravida kvinnan och/eller hennes partner bör noteras i mödravårdsjournalen även om anamnesen har mycket låg diagnostisk sensitivitet. Om den gravida kvinnan har klinisk herpes genitalis för första gången bör prover tas för PCR/odling av HSV och för typspecifik serologisk undersökning. Befarad primär herpes genitalis kan visa sig vara ett recidiv. Typspecifik serologisk undersökning kan således vara nödvändig för att skilja mellan primär och recidiverande herpes genitalis. Om antikroppar kan påvisas mot den isolerade HSV-typen är det ett recidiv, medan om sådan antikropsaktivitet saknas är det en primärinfektion, som kan innebära hög risk för smitta till barnet.

Om den gravida kvinnans partner har känd herpes genitalis kan typspecifik serologi vara av värde för rådgivning om smittförebyggande åtgärder. Serologisk screening av alla gravida kvinnor är dock alltför resurskrävande i förhållande till den låga frekvensen av neonatal herpes och nyttan är inte tillräckligt dokumenterad.

Behandling

1. Primär herpes genitalis före 35:e graviditetsveckan

Handläggning av primär herpes genitalis under graviditet bör ske i samarbete med specialistmödravård. Den gravida kvinnan bör behandlas för sin herpes genitalisinfektion enligt behandlingsrekommendationer för icke-gravida, och då med aciklovir. Risken för skador på fostret av aciklovir bedöms vara ringa (Evidensgrad 2). Utöver eventuell behandling ges aciklovirprofylax 400 mg × 3 peroralt från 14 dagar före

beräknad partus fram till och med förlossningen (Evidensgrad 4). Om det inte finns tecken till herpeskov vid partus kan kvinnan förlösas vaginalt (Evidensgrad 4). Invasiva åtgärder på barnet, såsom blodprovstagning under förlossningen, bör om möjligt undvikas. Prov för PCR/virusodling tas från kvinnans vulva och cervix och barnläkare informeras. Om HSV påvisas hos modern skall barnet kontrolleras och genomgå provtagning (Se f.ö. under ”Barn som exponerats för herpes via modern”).

2. Primär herpes genitalis från och med 35:e graviditetsveckan

Aciklovirbehandling bör ges peroralt fram till och med förlossning, 400 mg \times 4 i en vecka, därefter 400 mg \times 3 (Rekommendationsgrad D). Förlossningen bör ske med planerat kejsarsnitt (Rekommendationsgrad D). Prover tas från modern (cervix och utbrottsstället) i anslutning till partus, och barnläkare informeras. Uppföljning och provtagning på barnet: se under ”Barn som exponerats för herpes via modern”

3. Recidiverande herpes genitalis hos modern

Prov för PCR/virusodling avseende herpesvirus under graviditet tas såvida inte diagnosen redan tidigare fastställts.

Profylaktisk oral aciklovirbehandling i dosen 400 mg \times 3 från 14 dagar före beräknad partus till och med förlossning bör erbjudas/övervägas till gravida kvinnor med (Evidensgrad 4):

- tidigare barn med neonatal herpes
 - flera utbrott under senare delen av graviditeten
 - vid befarad komplicerad vaginal förlossning
- Hos kvinnor som har haft herpes genitalis undersöks förlossningskanalen inför förlossningen.
- Om inga förändringar iaktas kan förlossning ske vaginalt.
 - Sår och sprickbildningar i vulva kan förorsakas av herpesvirus. Vid osäkerhet tas prov för PCR/odling, och förlossning kan ske vaginalt.

Övervakning med skalpelektrod och blodprovstagning på barnet under förlossningen bör om möjligt undvikas.

- Säkerställt herpesutbrott i förlossningskanalen är indikation för kejsarsnitt även vid recidiverande herpes genitalis (Evidensgrad 3). Behandling med intravenöst aciklovir och vaginal förlossning har diskuterats, men dokumenterad effekt av sådan strategi saknas.

Neonatal herpes

Risken för ett barn som föds i Sverige att insjukna i neonatal herpesinfektion beräknas vara 1/10 000–1/15 000. Herpesinfektion hos nyfödda kan leda till omfattande och svåra skador, och obehandlad har sjukdomen hög mortalitet. Tidigt insatt behandling med aciklovir förbättrar prognosen avsevärt (Evidensgrad 1).

Klinik

Herpesinfektion bör misstänkas vid följande tillstånd:

- Infektion i hud, mun, ögon (blåsor, konjunktivit). Obs! speciellt i märken efter skalpelektroder och sugklocka.
- Encefalit (subfebrilitet, kramper vid 2–6 veckors ålder). Endast hälften av barn med neonatal herpesencefalit har synliga blåsor.
- Sepsisliknande bild under första levnadsveckan. Anamnes på genital herpes hos föräldrarna efterfrågas, men oftast är infektionen asymtomatisk och herpesanamnes saknas.

Diagnostik

Innan behandlingen påbörjas tas prov för att säkerställa herpesdiagnos med snabbdiagnostik och PCR/odling.

- Ta prov på vida indikationer från oklara blåsor även på opåverkat barn. Om herpes påvisas tas likvor och blod för undersökning inklusive HSV-DNA-analys.
- Om barnet är sjukt: ta prov från eventuella blåsor samt från ögon, nasofarynx och svalg. Likvor och serum/blod undersöks för HSV-DNA. Serum på mor och barn analyseras för förekomst av HSV-antikroppar.
- Förnyad undersökning av likvor kan vara indicerad vid stark misstanke på herpesencefalit även om resultat av analys av herpes-DNA i likvor och blod är negativt vid första provtagningen.

Behandling

Vid klinisk misstanke på neonatal herpes och/eller vid positiv PCR/odling ges behandling med aciklovir 20 mg/kg \times 3 i.v. Behandlingen ges i 21 dagar vid verifierad infektion. Data har visat att denna högre dos och längre behandlingstid än den tidigare använda ger ett bättre behandlingsutfall (Evidensgrad 1). Njurfunktionen kontrolleras och koncentrationsbestämning av aciklovir rekommenderas, och särskild uppmärksamhet iaktas vid prematuritet. Vid hud-ögon manifestation utan CNS-affektion kan peroral behandling ges sista behandlingsveckan (Evidensgrad 4). Peroral suppressionsbehandling under längre tid (månader) efter encefalit kan övervägas (Evidensgrad 4). Diskussion med specialist inom området rekommenderas.

Barn som exponerats för herpes via modern

På barn som exponerats för genital HSV under födel- sen tas prov för PCR/odling från nasofarynx, svalg och ögon efter en (eller helst 2) och 10–14 dagar (Evidensgrad 4). Om HSV påvisas ges behandling enligt ovan (Evidensgrad 1). Även vid minsta kliniska misstanke om symtom på herpesjukdom upp till sex veckors ålder förnyas provtagningen och behandling övervägs.

Vid primär oral herpes hos modern vid tiden runt förlossningen (se sid 24) tas svalgprov från barnet för HSV-PCR/odling efter tre till fyra dygn. Vid påvisad HSV hos barnet ges behandling med aciklovir enligt ovan (Evidensgrad 1).

I fall där nyfött barn accidentellt utsatts för direktkontakt med orolabial herpes undersöks moderns antikroppsstatus. Om modern saknar antikroppar mot HSV tas prov på barnet och handläggning sker enligt ovan.

Vattkoppor hos gravida kvinnor och nyfödda barn

Gravid kvinna med vattkoppor

Vattkoppor hos gravid kvinna bör handläggas i samråd med infektionsspecialist eller annan läkare med specialkompetens. Vid allvarlig sjukdom (t.ex. ned-satt allmäntillstånd, hög feber, pneumoni, encefalit), oberoende av graviditetstid, bör den gravida kvinnan läggas in på infektionsklinik och ges behandling med aciklovir i.v. i dosen 10 mg/kg × 3 i 7 dagar (Evidensgrad 1).

Vid lindrigare vattkoppsjukdom i graviditetsvecka 35 eller senare rekommenderas omgående peroral aciklovirbehandling (800 mg × 5 i 7 dagar) också för att försöka minska risken för allvarlig sjukdom hos det nyfödda barnet (Evidensgrad 4). Sker insjuknandet före graviditetsvecka 35 kan kvinnan erbjudas behandling för sin egen skull (aciklovir 800 mg × 5 i 5–7 dagar) i likhet med rekommendationen för icke-gravida (Evidensgrad 4). Dock är klinisk erfarenhet av behandling av gravida kvinnor med denna dosering och dokumentation om inverkan på foster begränsad.

En kvinna som har vattkoppor kan föda vaginalt och får amma.

Gravid kvinna som exponeras för vattkoppor*

(*Med exposition avses direkt kontakt med verifierad vattkoppsjukdom eller synlig bältros)

Om kvinnan tidigare har haft vattkoppor är hon och barnet skyddade. Om kvinnans vattkoppsanamnes är osäker tas blodprov för immunitetsbedömning. Vid negativt antikroppstest under första trimestern vidtas inga särskilda åtgärder, då risken för fosterskada är mycket liten. Kvinna med negativt antikroppstest, som exponeras under 11:e–18:e graviditetsveckan kan erbjudas profylax med aciklovir (Rekommendationsgrad D), då risken för fosterskador är något större (1–2 %). Dokumentation om behandlingseffekt på eventuell fosterinfektion saknas dock. Vid exposition i graviditetsvecka 33 eller senare kan omgående peroral profylax ges med aciklovir, 800 mg × 4 i 14 dagar (Rekommendationsgrad D). Samråd med infektionsläkare och rapportering till INFPREG rekommenderas. Blodprov för förnyad immunitetsbedömning tas efter förebyggande behandling (efter minst 4–6 veckor). Om kvinnan då är seronegativ bör vaccination erbjudas efter partus.

Vaccination av syskon till det väntade barnet bör erbjudas snarast efter exposition eller om risk för sådan förutses.

Risk för fostret före 20:e graviditetsveckan

Vid vattkoppor under graviditeten är det ingen ökad risk för spontanabort. Det föreligger en risk för embryopati på cirka 1–2 % vid vattkoppor under graviditetsvecka 13–20. Fostervattenprov kan bara påvisa om fostret är infekterat, men inte om det är skadat. Det föreligger inte indikation för inducerad abort.

Risk för fostret från 20:e graviditetsveckan

Smittrisken till barnet vid vattkoppor hos kvinnan ökar successivt för att under sista graviditetsmånaden vara 50–60 %. Vattkoppor kan få ett särskilt allvarligt förlopp hos barnet om modern insjuknar under perioden veckan före till och med veckan efter förlossningen. Det föreligger då risk för utveckling av allvarlig disseminerad vattkoppsjukdom hos barnet. Störst risk föreligger fem dagar före till två dagar efter barnets födelse.

Profylax till och behandling av nyfödda barn

Ett nyfött barn, vars moder har insjuknat i vattkoppor inom en vecka före till en vecka efter förlossningen skall omgående ges varicella-zoster-immunglobulin (VZIG) i engångsdos om 100 IU intramuskulärt (Rekommendationsgrad B). Om VZIG blir fördröjt kan aciklovirprofylax dessutom ges i dosen 10 mg/kg × 4 per os i 14 dagar (Rekommendationsgrad D). Om barnet får vattkoppor trots att profylax givits, skall det bedömas i samråd med infektionsläkare. Majoriteten av de barn som insjuknar får lindrig sjukdom. Mor och barn isoleras tillsammans om sjukhusvård är indicerad. Amning kan ske. Vid lindrig infektion kan aciklovir per os ges i dosen 20 mg/kg × 4 i 5 dagar och vid allvarlig infektion ges aciklovir i.v. i dosen 20 mg/kg × 3 (Rekommendationsgrad D) (se vidare bakgrundsdokumentationen).

Person som exponerats för eller har vattkoppor skall inte besöka en nyförlöst mamma och hennes barn. Vid accidentell exposition och osäker immunitet hos modern görs immunitetsundersökning. Om modern är antikroppsnegativ bör hon vaccineras mot vattkoppor. Profylax med VZIG eller aciklovir ges till barn enligt ovan vid exposition före en veckas ålder.

Barn som är fött före graviditetsvecka 30 (eller har födelsevikt <1 000 g) och exponeras för vattkoppor ges profylax med VZIG och aciklovir per os (se ovan, behandling av nyfödda barn) oavsett anamnes och antikroppsstatus hos modern. Hur långt upp i ålder denna profylax bör ges får bedömas individuellt, men fram till fullgången tid kan vara lämplig gräns (Rekommendationsgrad D).

Vattkoppsvaccination av seronegativa kvinnor

Anamnestagning och immunitetsbedömning av flickor och kvinnor i fertil ålder bör i alla tillämpliga sammanhang uppmuntras, och seronegativa kvinnor bör erbjudas vaccination mot vattkoppsvirus.

Herpes zoster hos gravida kvinnor

Vid bältros hos gravida kvinnor är det ingen fara för fostersmitta. Det är heller ingen fara för barnet om modern blir sjuk efter förlossningen. Hon bör emellertid isoleras från andra gravida kvinnor, från kvinnor som nyss har fött barn och från andra nyfödda barn.

Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

Deltagarlista

Deltagarnas jävsdeklarationer kan erhållas från Läkemedelsverket.

Docent Jan Albert
Virusavdelningen
Smittskyddsinstitutet
171 82 Solna

Docent Ann-Britt Bohlin
Barnmedicin 1
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Professor Jan Andersson
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Projektsamordnare Christina Brandt
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Elisabeth Aurelius
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
171 76 Stockholm

Överläkare Christina Brihmer
Kvinnokliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Professor Björn Beermann
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent Mia Brytting
Avd för virologi
Smittskyddsinstitutet
171 82 Solna

Docent Johan Berglund
Ronneby Läkarstation
372 30 Ronneby

Chefsöverläkare Britt-Marie Eriksson
Akademiska sjukhuset
Infektionskliniken
751 85 Uppsala

Professor Tomas Bergström
Virologlab
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
417 17 Göteborg

Docent Marianne Forsgren
Klin virol lab F68
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Specialistläkare Barbro Gerdén
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Specialistläkare Anders Helldén
Avd för klinisk farmakol
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Dr. med Sofie Hexeberg
Statens legemiddelverk
Avd for legemiddelgodkjenning
Sven Oftedalsvei 80
Oslo

Överläkare Anders Karlsson
Venhälsan
Södersjukhuset
118 83 Stockholm

Docent Ilona Lewensohn-Fuchs
Klin Virolog lab F68
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Professor Annika Linde
Smittskyddsinstitutet
171 82 Solna

Överläkare Susanne Lindgren
Kvinnokliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Professor Per Ljungman
Hematologkliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Professor Gun-Britt Löwhagen
Hudkliniken
SU/Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Docent Gunilla Malm
Barnneurolog och Habilit
B68/Barnens sjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Docent Bo-Eric Malmvall
Infektionskliniken
Länssjukhuset Ryhov
551 85 Jönköping

Överläkare Per Montan
S:t Eriks sjukhus
112 82 Stockholm

Överläkare Elda Sparrelid
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare Marie Studahl
Infektionskliniken
SU/Östra
416 85 Göteborg

Specialistläkare Petra Tunbäck
Hudkliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Professor Ingrid Uhnöo
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Anders Widell
Klinisk mikrobiologi
UMAS
205 02 Malmö