

Herpes genitalis under graviditet og fødsel

Birgitte Skjærbæk Aggerholm¹, Eva Bjerre Ostenfeld¹, Lærke Heidam Juul Andersen², Rubab Hassan Agha Krogh³, Linn Håkonsen Arendt⁴ & Puk Sandager¹

STATUSARTIKEL

- 1) Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital
- 2) Klinisk Biokemisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- 3) Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Hospitalsenheden Vest
- 4) Kvindesygdomme og Fødsler, Regionshospitalet Horsens

Ugeskr Læger
2020;182:V09190527

Herpes genitalis er en udbredt seksuelt overført sygdom forårsaget af herpes simplex-virus (HSV). Den hyppigste årsag til genital herpes-infektion er HSV-2, men forekomsten af genital HSV-1 er stigende blandt yngre voksne og er nu årsag til 30-40% af tilfældene [1]. På verdensplan er den serologiske prævalens af HSV-2 blandt gravide kvinder i forskellige studier opgjort til 7-40% [2]. Blandt danske 18-45-årige kvinder var den selvrapporterede prævalens af genital herpes 5,6% i 2004-2005 [3]. Infektionen er dog ofte asymptomatisk, og i et dansk studie fra 2000 fandt man således HSV-2-antistoffer hos 26% af de inkluderede kvinder, der ikke anamnestic havde genital herpes [4]. Ved herpes genitalis i graviditeten er der risiko for virusoverførsel fra mor til barn. Neonatal herpes er en sjælden, men alvorlig infektion, der er forbundet med høj morbiditet og mortalitet.

Da forekomsten af herpes genitalis blandt gravide er relativt høj, og den potentielle smitte af den nyfødte kan være yderst alvorlig, er klare retningslinjer for diagnostik og behandling af gravide med herpes genitalis vigtig. I 2019 reviderede Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) den eksisterende guideline for håndtering af herpes genitalis under graviditet og fødsel. Af væsentlig betydning i klinisk praksis er den nye anbefaling om profylaktisk antiviral behandling fra graviditetsuge 36 + 0 til gravide med udbrud af genital herpes under graviditeten [5] (Figur 1).

KLASSIFICERING AF HERPES GENITALIS

Klinisk inddeles herpes genitalis i tre grupper: primær,

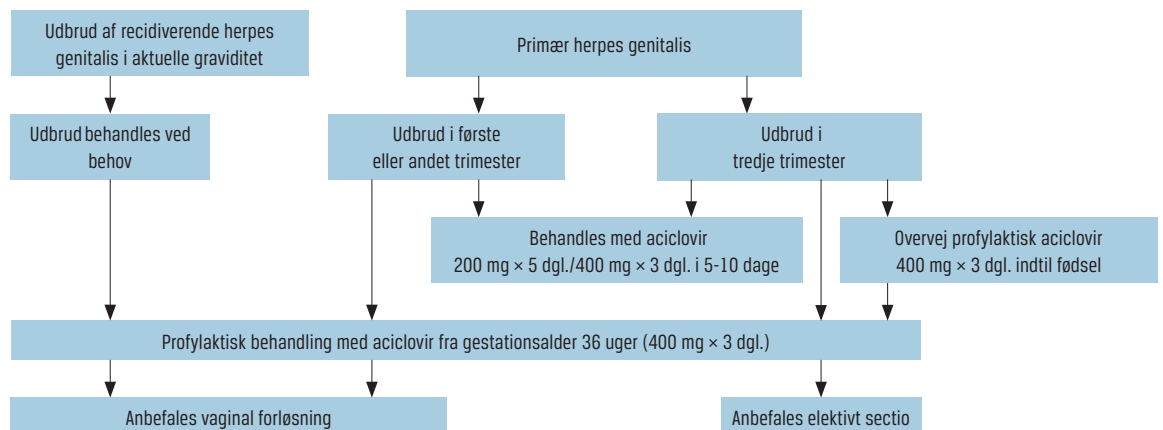
HOVEDBUDSKABER

- ▶ Kvinder, der har symptomatisk primær, nonprimær eller recidiverende herpes genitalis i graviditeten, anbefales antiviral profylakse fra graviditetsuge 36 + 0 indtil forløsning.
- ▶ Ved primær herpes genitalis i tredje trimester anbefales forløsning ved elektivt sectio, da risikoen for neonatal smitte er stor.
- ▶ Gravide med recidiverende herpes genitalis kan anbefales vaginal forløsning, idet risikoen for neonatal smitte er lille.

nonprimær og recidiverende herpes genitalis (Tabel 1).

Karakteristisk for den primære infektion med HSV-1 eller HSV-2 er et smertefuldt papulovesikulært udslæt efterfulgt af erosion og sår dannelse i genitalområdet. Dysuri ses ved affektion af urethra eller blæreslimhinden, og der kan ses almensymptomer som feber, hovedpine, myalgi og hævede lymfeknuder. Hovedparten af primærinfektionerne er imidlertid asymptomatiske eller mildt forløbende. Efter det primære udbrud persisterer virus i inaktiv tilstand i de dorsale ganglier til de afficerede sensoriske nerver og kan reaktiveres hele livet. Risikoen for nye udbrud er 25-50% efter HSV-1-infektion og 80-90% efter HSV-2-infektion [1]. Forløbet af nonprimær herpes genitalis og recidiverende herpes genitalis vil ofte være mildere end den primære infektion, og virusudskillelse kan således ske uden symptomer [6].

FIGUR 1 / Algoritme for behandling af herpes genitalis under graviditet.



NEONATAL HERPES

Med en estimeret incidens i Danmark på fem tilfælde blandt 100.000 nyfødte i perioden 1984-1991, hvilket svarer til ca. tre tilfælde årligt, må neonatal herpes kaldes sjældent forekommende [7]. Lokaliseret infektion kan afficere hud, mund, øjne eller centralnervesystemet (CNS). Ved involvering af CNS medfører infektionen neurologisk morbiditet hos 70% og en mortalitet på ca. 6% [8, 9]. Ved dissemineret sygdom er mortaliteten trods behandling op mod 30%. I to af tre tilfælde involverer infektionen centralnervesystemet eller udvikles til dissemineret sygdom [8, 9].

De fleste tilfælde af neonatal herpes skyldes direkte kontakt med virus i fødselsvejen. Ved primær genital herpes tæt på fødselstidspunktet er risikoen for transmission til barnet og neonatal infektion 30-40% [10-12]. Medvirkende hertil er barnets eksponering for en høj virusudskillelse kombineret med mangel på beskyttende antistoffer. I forbindelse med den primære herpesinfektion dannes der maternelle immunglobuliner (Ig). Serokonvertering fra IgM til IgG sker inden for 6-12 uger, og da IgG passerer placenta, vil barnet herefter være væsentligt beskyttet ved fornyet eksponering for herpesvirus [13]. Ved recidiv af genital herpes nær fødselstidspunktet er risikoen for neonatal infektion lille: 0-2% [10-13]. Postnatal smitte er årsag til 10-25% af tilfældene og kan ske ved tæt kontakt mellem den nyfødte og en person med herpesudbrud, f.eks. herpes labialis [14, 15].

DIAGNOSTIK

Klinisk mistanke om herpes genitalis hos gravide bør altid verificeres ved podning fra en vesikel eller et sår og påvisning af HSV ved polymerasekædereaktion. Derudover bør man undersøge for typespecifikke HSV-antistoffer ved en blodprøve til vurdering af, om infektionen er primær, nonprimær eller recidiverende, idet behandling og planlægning af forløsningsmåde afhænger heraf [5].

MEDICINSK BEHANDLING UNDER EN GRAVIDITET

Primær eller nonprimær herpes genitalis

Gravide med primær eller nonprimær herpes genitalis anbefales antiviral behandling snarest efter sygdomsudbrud for at reducere sygdomsvarigheden og sværhedsgraden. Behandlingen nedbringer desuden virusudskillelsen [16, 17]. Aciclovir er førstevalg til behandling af gravide og betragtes som sikkert at anvende i alle trimestre [18-20] (Tabel 2). Ved primær infektion i tredje trimester fortsættes behandlingen frem til fødslen. Alvorlig systemisk infektion behandles intravenøst med medicin efter samme retningslinjer som for ikkegravide. Alternative præparater er valaciclovir og famciclovir, men data om anvendelse i graviditeten er begrænsede, og produkterne er derfor hhv. andet- og tredjeverg [18].

TABEL 1 / Definitioner af primær, nonprimær og recidiverende herpes genitalis.

Type	Definition
Primær	1. udbrud af herpes type 1 eller 2
Nonprimær	1.-gangsudbrud af herpes type 1 eller 2, når der foreligger antistoffer mod den anden herpestype
Recidiverende	Udbrud af herpes type 1 eller 2 hos en person med antistoffer mod den pågældende herpestype

TABEL 2 / Antiviral behandling af herpes genitalis i graviditeten.

Klinisk situation	Indholdsstof	Daglig dosis	Varighed
Primær/nonprimær herpes genitalis	Aciclovir	400 mg x 3 eller 200 mg x 5	5-10 dage
	Valaciclovir	500 mg x 2	5-10 dage
	Famciclovir	250 mg x 3	5-10 dage
Recidiverende herpes genitalis Behandling oftest ikke nødvendig	Aciclovir	400 mg x 3 eller	5 dage
		200 mg x 5 eller	5 dage
		800 mg x 3	2 dage
	Valaciclovir	500 mg x 2	3 dage
Profylakse fra graviditetsuge 36 + 0	Aciclovir	400 mg x 3	Til forløsning
Ved udbrud af herpes under graviditet	Valaciclovir	500 mg x 2	Til forløsning

Recidiverende herpes genitalis

Ved udbrud af recidiverende herpes i graviditeten er der sjældent indikation for behandling før graviditetsuge 36 + 0, da symptomerne ofte er milde, og sygdomsforløbet kun afkortes beskedent. Behandlingen kan indledes ved meget smertefulde udbrud, ligesom langvarig profylaktisk antiviral behandling kan være aktuelt ved gentagne udbrud, da disse kan reduceres med 70-80% [21].

Profylaktisk antiviral behandling før fødsel

Gravide med udbrud af primær, nonprimær eller recidiverende herpes genitalis i graviditeten anbefales antiviral profylakse fra graviditetsuge 36 + 0 til fødslen [5]. Anbefalingen er primært baseret på et Cochrane-review fra 2008, hvori der indgik syv randomiserede kontrollerede studier med i alt 1.249 gravide kvinder med genital herpes [22]. Her fandt man, at antiviral profylakse med aciclovir eller valaciclovir ante partum signifikant reducerede risikoen for herpesudbrud og HSV-udskillelse ved fødslen sammenlignet med placebo. Der var ingen tilfælde af symptomatisk neonatal herpesinfektion i hverken profylakse- eller placebo-gruppen, og en direkte forskel i risikoen for neonatal herpes kunne derfor ikke påvises. Anbefalingen bygger således på en formodning om, at reduktionen i virusudskillelse og kliniske udbrud medfører en reduceret risiko for overførsel af smitte til barnet. Denne nye anbefaling er i overensstemmelse med internationale guidelines [23-26].

FORLØSNINGSMÅDE

På trods af relativ hyppig forekomst af herpes genitalis i graviditeten findes der kun sparsom litteratur om risikoen for neonatal smitte ved fødslen og betydningen af forløsningsmåde. De eksisterende studier begrænses alle af et lille antal cases og deraf usikre resultater. I det hidtil største kohortestudie fra 2003 beskrev *Brown et al* risikofaktorer for neonatal infektion ved maternel herpes genitalis [11]. I studiet var der inkluderet 40.023 amerikanske kvinder, der var i fødsel, af dem viste kun 177 (0,4%) sig efter podning og serologisk test at have herpes genitalis. Af 26 kvinder med primær eller nonprimær infektion fødte 17 vaginalt, og syv nyfødte fik neonatal herpes (absolut risiko = 41%). Én nyfødt fik neonatal herpes blandt ni børn af kvinder, der fik foretaget sectio (absolut risiko = 11%). Tilsvarende fødte 92 vaginalt blandt 151 fødende kvinder med recidiverende infektion, og to nyfødte fik neonatal herpes (absolut risiko = 2%). Der var ingen tilfælde af neonatal herpes blandt de 59, som blev forløst ved sectio. Grupperne kan med studiets design ikke sammenlignes direkte, men *Brown et al's* resultater indikerer, at risikoen for smitte i forbindelse med fødslen er større ved primær herpes genitalis-infektion end ved recidiverende infektion, og at forløsning ved sectio reducerer denne risiko. Ved planlægning af forløsningsmåde er det derfor vigtigt at afklare, om infektionen er primær, nonprimær eller recidiverende. Er en serologisk antistofundersøgelse ikke mulig, må man betragte infektionen som primær og behandle derefter.

Primær eller nonprimær herpes genitalis

Ved primær eller nonprimær herpes genitalis-infektion i tredje trimester er smitterisikoen ved vaginal fødsel forbundet med 30-40% risiko for neonatal smitte [9-12]. Forløsning ved sectio reducerer formentlig denne risiko markant [11]. På den baggrund anbefaler DSOG, at gravide kvinder med primært herpesudbrud i tredje trimester forløses ved elektivt sectio. Anbefalingen er i overensstemmelse med en række europæiske og amerikanske guidelines [23-26]. Gravide med primær herpesinfektion i første og andet trimester vil inden termin have dannet HSV-antistoffer, som overføres til barnet transplacentært, og risikoen for neonatal smitte ved fødslen vurderes at svare til risikoen hos gravide med recidiverende herpes genitalis.

Recidiverende herpes genitalis

Recidiv af herpes genitalis omkring fødselstidspunktet er forbundet med 0-3% risiko for smitte af barnet ved vaginal forløsning [9-11, 24]. Sectio eliminerer ikke fuldstændig risikoen for neonatal smitte og indebærer desuden risici for den gravide. *Randolph et al* anskueliggjorde i 1993 betydningen af sectio ved recidiverende genital herpes ved fødslen og fandt number nee-

ded to treat på 1.580 sectioer for at undgå et tilfælde af alvorlig neonatal herpesinfektion [27]. Forfatterne konkluderede, at maternelle risici og de økonomiske udgifter, der er forbundet med sectio, oversteg de neonatale gevinster. DSOG anbefaler som udgangspunkt gravide med recidiv af herpes genitalis i graviditeten at føde vaginalt. Den gravide informeres om, at risikoen for neonatal smitte ved vaginal fødsel er lille, og at sectio ikke eliminerer risikoen for neonatal infektion. DSOG's anbefaling er i tråd med europæiske guidelines [24, 26].

FOREBYGGELSE AF SMITTE UNDER EN GRAVIDITET

Ved første svangreundersøgelse hos egen læge afdækkes status for tidligere eller aktuel genital herpes-infektion hos den gravide og hendes partner. Gravide hvis partner, men ikke den gravide selv, har herpes genitalis, bør vejledes i smitteforebyggelse, herunder anvendelse af kondom, særligt i tredje trimester, da det kan reducere risikoen for smitte under graviditeten [28, 29]. Samleje frarådes ved kliniske udbrud hos partneren, og der bør informeres om smitterisiko ved oral sex og herpes labialis. Kontinuerlig supprimerende antiviral behandling er fundet at nedsætte virusudskillelsen og risikoen for smitte af en seronegativ partner [30], men der foreligger ikke tilsvarende studier med populationer af gravide, og profylaktisk behandling af partnere indgår ikke i DSOG's anbefalinger. Der kan ved ønske foretages serologisk HSV-antistofundersøgelse af den gravide.

KONKLUSION

Herpes genitalis forekommer relativt hyppigt hos kvinder i den fertile alder. Ved herpes genitalis i graviditeten er der risiko for overførsel af virus til barnet i forbindelse med fødslen.

I DSOG's reviderede guideline fra 2019 anbefales antiviral profylakse fra graviditetsuge 36 + 0 frem til fødslen til gravide med udbrud af herpes genitalis under graviditeten. Trods hyppigheden af herpes genitalis er evidensen vedrørende smitterisikoen i forbindelse med fødsel sparsom. Ved udarbejdelsen af DSOG's guideline er der derfor lagt vægt på, at neonatal herpes er en sjælden, men potentiel livstruende infektion for den nyfødte, som kan forebygges med et antiviralt præparat, der vurderes at være sikkert at anvende under graviditeten.

Ved primær herpes genitalis i graviditetens tredje trimester anbefales forløsning ved elektivt sectio, da risikoen for neonatal smitte ved vaginal fødsel er høj. Hos gravide, der har primær herpes genitalis i første eller andet trimester eller udbrud af recidiverende herpes, uanset tidspunkt i graviditeten, er risikoen for neonatal smitte lille, og vaginal fødsel kan anbefales.

Det er essentielt for forebyggelsen af neonatal her-

pes anamnestisk at identificere gravide, der er i risiko for at udvikle primær eller nonprimær genital herpes, så de kan få rådgivning med henblik på at reducere smitterisikoen.

SUMMARY

Birgitte Skjærbæk Aggerholm, Eva Bjerre Ostenfeld, Lærke Heidam Juul Andersen, Rubab Hassan Agha Krogh, Linn Håkonsen Arendt & Puk Sandager:
Genital herpes simplex virus infection in pregnancy
Ugeskr Læger 2020;182:V09190527

In this review, we discuss genital herpes – a common sexually transmitted infection, which can be transmitted to the baby during birth. Neonatal herpes is a rare but serious infection. In 2019, the Danish Society of Obstetrics and Gynecology revised the guideline for management of genital herpes in pregnancy. Recommendations include antiviral therapy from gestational week 36 in case of primary- or recurrent infection in current pregnancy. Delivery by cesarean section is recommended in case of primary infection in the third trimester. Women with recurrent herpes can deliver vaginally, as risk of neonatal infection is low.

KORRESPONDANCE: Birgitte Skjærbæk Aggerholm.
E-mail: birgitte.aggerholm@rm.dk

ANTAGET: 17. december 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 27. januar 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Vestergaard T. Genital herpes. Ugeskr Læger 2018;180:V01180024.
- Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. Lancet 2007;370:2127-37.
- Faber MT, Nielsen A, Nygard M et al. Genital chlamydia, genital herpes, trichomonas vaginalis and gonorrhoea prevalence and risk factors among nearly 70,000 randomly selected women in 4 Nordic countries. Sex Transm Dis 2011;38:727-34.
- Petersen CS, Larsen FG, Zachariae C et al. Herpes simplex virus-type 2 seropositivity in a Danish adult population denying previous episodes of genital herpes. Acta Derm Venereol 2000;80:158.
- DSOG. Herpes genitalis under graviditet og fødsel 2019. <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5cc74a946e9a7f6280252bdf/1556564630485/Herpes%2520genitalis%2520under%2520graviditet%2520og%2520f%25c3%25b8dsel.pdf> (25. nov 2019).
- Wald A, Zeh J, Selke S et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. N Engl J Med 2000;342:844-50.
- Fonnest G, de la Fuente Fonnest I, Weber T. Neonatal herpes in Denmark 1977-1991. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76:355-8.
- Brown Z. Preventing herpes simplex virus transmission to the neonate. Herpes 2004;11(suppl 3):175a-186a.
- Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. New Engl J Med 2009;361:1376-85.
- Brown ZA, Benedetti J, Ashley R et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. New Engl J Med 1991;324:1247-52.
- Brown ZA, Wald A, Morrow RA et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. JAMA 2003;289:203-9.
- Brown ZA, Selke S, Zeh J et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. New Engl J Med 1997;337:509-15.
- Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL et al. Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections. New Engl J Med 1987;316:240-4.
- Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn. Semin Perinatol 2007;31:19.
- BPSU 21st annual report 2006-2007. British Paediatric Surveillance Unit/Royal College of Paediatrics and Child Health, 2007. https://www.roch.ac.uk/sites/default/files/2018-06/bpsu_annual_report_2006-7.pdf (19. sep 2019).
- Gupta R, Wald A. Genital herpes: antiviral therapy for symptom relief and prevention of transmission. Expert Opin Pharmacother 2006;7:665-75.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm> (20. nov 2019).
- Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. JAMA 2010;304:859-66.
- 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 Res A Clin Mol Teratol 2004;70:201-7.
- <https://janusinfo.se/beslutsstod/janusmedfosterpaverkan/databas/aciklovirsystemiskt.4.4bc1be9b166e94c89706077d.html> (20. nov 2019).
- Kimberlin DF, Weller S, Whitley RJ et al. Pharmacokinetics of oral valacyclovir and acyclovir in late pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1998;179:846-51.
- Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. Cochrane Database Syst Rev 2008;1:CD004946.
- ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy. Obstet Gynecol 2007;109:1489-98.
- Foley E, Clarke E, Beckett VA et al. Management of genital herpes in pregnancy. RCOG, 2014. www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/management-genital-herpes.pdf (25. nov 2019).
- Money D, Steben M, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines: guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2009;104:167-71.
- Patel R, Alderson S, Geretti A et al. European guideline for the management of genital herpes, 2010. Int J STD AIDS 2011;22:1-10.
- Randolph AG, Washington AE, Prober CG. Cesarean delivery for women presenting with genital herpes lesions. JAMA 1993;270:77-82.
- Martin ET, Krantz E, Gottlieb SL et al. A pooled analysis of the effect of condoms in preventing HSV-2 acquisition. Arch Intern Med 2009;169:1233-40.
- Stanaway JD, Wald A, Martin ET et al. Case-crossover analysis of condom use and herpes simplex virus type 2 acquisition. Sex Transm Dis 2012;39:388-93.
- Corey L, Wald A, Patel R et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. New Engl J Med 2004;350:11-20.