

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

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarnas enskilda manuskript. Budskapet i dessa delar därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Virologi

Tomas Bergström

Herpes simplexvirus 1 och 2 (HSV-1, HSV-2) samt varicella-zostervirus (VZV) är samtliga höljebärande DNA-virus inom familjen herpesviridae, där de bildar den humana gruppen av alfa-herpesvirus. Dessa tre virus karakteriseras av tropism till sensoriska neuron, livslång latens/persistens samt förmåga till kliniskt märkbar reaktivering. Nyligen har en intermittent och till och med kontinuerlig utsöndring av virus påvisats perifert för såväl HSV-1 som HSV-2 i lugnt skede, medan VZV fortfarande anses uppfylla det klassiska konceptet av latent virusinfektion varifrån klinisk reaktivering sker.

HSV-1 och HSV-2 har något större genom (152 kb) än VZV (125 kb) (1). Virusstruktur och genorganisation uppvisar stora likheter inom gruppen, men skillnader finns som troligen är avgörande för de biologiska olikheter som avspeglas i kliniken. VZV, som är luftburet och replikerar till höga nivåer, har en ojämnare, mer veckad höljestructur (Fig 1) jämfört med HSV-1 och HSV-2 (2).

Samtliga tre virus kodar för ett åttiototal gener, varav ett tiotal är höljeproteiner som är kraftigt immunogena och varav några används för serodiagnostik. De proteiner som bygger upp den ikosahedralet nukleokapsiden är väl karakteriserade åtminstone hos HSV-1, medan tegumentproteinerna, som sammanbinder kapsiden med höljet, är studerade i mindre grad. Många gener kodar för enzymer som styr nukleinsyremetabolismen, av vilka framför allt viralt tymidinkinas och DNA-polymeras är av klinisk vikt

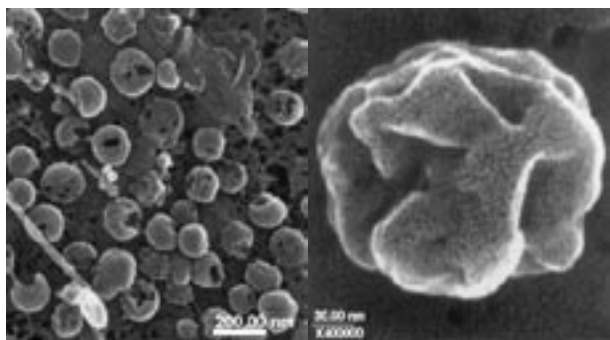
vad gäller resistensutveckling mot nukleosid-analoger (se nedan). En rad andra gener interagerar med divergerande steg i värdcellsmetabolismen, medan stor genetisk kraft är reserverat för interaktioner med immunsystemet.

Den genetiska variabiliteten hos dessa virus har nyligen undersökts. Hos HSV-1 förekommer minst tre genovarianter (A, B, C), och rekombinanter mellan de tre är vanligt förekommande (3). VZV-genomet är betydligt mer stabilt, vilket har relaterats till färre reaktiveringar och replikationstillfällen, och därigenom färre tillfällen till mutationer. Även här har minst tre genovarianter rapporteras (E=European, J= Japanese, samt M= Mosaic), där M, som främst förekommer på tropiska breddgrader, innehåller element av de andra två och mycket väl kan vara evolutionärt ursprunglig (4). Sekvensdata från HSV-2 stammar har hittills varit för få för en meningsfull fylogenetisk analys, men viruset ter sig mer variabelt än VZV. Någon säker relation mellan genovariation och virulens/klinik finns ännu ej beskriven för patientisolat.

Diagnostik

Samtliga fyra hörnstenar i den virala diagnostiken, nämligen virusisolering, gendetekning med PCR, antigenpåvisning samt serologi är användbara för påvisande av infektion med HSV-1, HSV-2 och VZV. De tre förstnämnda metoderna kan användas för de flesta provmaterial där alfaherpesvirus eftersöks, t.ex. bläsekret, svalgsekret, cervixsekret, likvor, sputum, BAL samt även blod. Virusisolering har haft sitt kanske främsta användningsområde vad gäller prover från bläsekret från herpeslesioner, där odling på GMK-celler följts av typning med hjälp av HSV-typspecifika monoklonala antikroppar eller genpåvisning. Isolering av VZV, som replikerar långsammare än HSV i cellodling, sker bäst på primärkulturer av humana fibroblaster.

Nyligen har gendetekning efter amplifiering med PCR delvis ersatt isolering för rutindiagnostik av dessa virus, pga. metodens högre sensitivitet och kortare tid till provsvar. Flera olika gensegment har använts som målsekvenser såväl i kommersiella system som i laboratoriebaserade tester, med jämförbara prestanda. Isolering, som är den enda metod som ger tillgång till viabelt virus, är dock fortfarande av värde



Figur 1. Svepelektronmikroskopisk bild av varicella-zostervirus, som visar dess veckiga höljestructur (2).

t.ex. vid misstanke om resistens mot antivirala medel eller vid lesioner av atypiskt utseende där man vill ha en bredare diagnostik. Även antigenpåvisning har ersatts med den känsligare PCR-metodiken och utföres alltmer sällan i vårt land. Det bör dock framhållas att direktpåvisning av virala antigen är en snabb och relativt säker metod, som fungerar väl under enklare förhållanden.

Gendetektion med PCR är en förstahandsmetod vid likvordiagnostik av CNS-infektioner som encefalit (5), myelit, cerebellit och meningit orsakade av alfa-herpesvirus. Isolering kan dock ibland vara av värde framför allt vid primär HSV-2 meningit samt vid autopsi, t.ex. vid letal neonatal infektion. PCR-baserad likvordiagnostik har även använts för att upptäcka atypiska manifestationer av HSV-infektioner i CNS (6), samt VZV-infektioner utan hudmanifestationer (7).

Kvantitativ PCR-metodik har snabbt etablerats för såväl HSV-1, HSV-2 samt VZV. Kvantifiering kan ske antingen genom kompetitiva metoder eller via realtids-PCR, då man under själva amplifieringen bestämmer vid vilken cykel DNA-mängden passerar ett tröskelvärde. Bestämning av antalet DNA-kopior vid infektion med dessa virus kommer troligen att utgöra ett värdefullt tillskott, t.ex. för att följa behandlingseffekt vid svåra neuronala infektioner som retinaneuros (8) eller vid immunsuppression. Vidare är det troligt att DNA-mängd kan utgöra en prognostisk markör vid HSV-1 encefalit.

Serologisk diagnostik sker genom påvisande av IgM och IgG-antikroppar mot HSV och VZV, där immunfluorescens respektive ELISA är dominerande metoder. Tillkomsten av HSV-1/HSV-2 typspecifika antigen baserat på glykoprotein G hos respektive virus har inneburit en stor förbättring av den HSV-serologiska diagnostiken av IgG-antikroppar, då man tidigare haft svårt att skilja t.ex. mellan dubbelinfektioner och rena HSV-2 infektioner (9). HSV-serologi används framför allt vid akutinfektion, för att utröna bärarskap t.ex. vid partnerrådgivning, samt vid seroepidemiologi.

För VZV-serologi används fortfarande komplexa antigen baserade på virusinfekterat cellmaterial, men risken för korsreaktivitet är betydligt mindre. Vid atypisk vattkoppsjukdom kan serologi vara ett diagnos-

tiskt tillskott. Vidare ses ofta en påtaglig titerstegring av anti-VZV IgG-antikroppar i samband med bältros vilket kan konfirmera en kliniskt osäker diagnos. Detta reaktionssätt skiljer VZV från HSV, där rekurrens av lokal HSV-1 eller HSV-2 infektion sällan påverkar den serologiska bilden.

Ett speciellt användningsområde inom serologin är påvisande av intratekala antikroppar mot HSV-1, HSV-2 eller VZV vid CNS-infektioner. Härvid kan diagnos ske även efter akutfasen, då PCR-analys kanske redan hunnit bli negativ. Metoden kräver vanligtvis parade serum-likvorprover samt jämförelse med ett oberoende viralt antigen. Slutligen är seroepidemiologisk analys av dessa virus är av stort globalt intresse, inte minst för att utröna spridningsrisk av sexuellt överförda infektioner samt för studier i samband med införandet av VZV-vaccination i allt fler länder.

Referenser

1. Roizman B, Pellet PE. The family herpesviridae: a brief introduction. IN: Fields Virology, 4th edition, pp 2381–2387. Eds Knipe and Howle, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2001.
2. Padilla JA, Nii S, Grose C. Imaging of the varicella zoster virion in the viral highways: comparison with herpes simplex viruses 1 and 2, cytomegalovirus, pseudorabies virus, and human herpes viruses 6 and 7. *J Med Virol* 2003;70(Suppl 1):103–10.
3. Norberg P, Bergstrom T, Rekadbar E; et al. Phylogenetic analysis of clinical herpes simplex virus type 1 isolates identified three genetic groups and recombinant viruses. *J Virol* 2004, in press.
4. Loparev VN, Gonzalez A, Deleon-Carnes M, et al. Global identification of three major genotypes of varicella-zoster virus: longitudinal clustering and strategies for genotyping. *J Virol* 2004;78:8349–58.
5. Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, et al. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet* 1991;337:189–92.
6. Cinque P, Cleator GM, Weber T, et al. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. *The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:339–45.
7. Koskiniemi M, Piiparinen H, Rantalaaho T, et al. Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections. *J Clin Virol* 2002;25:293–301.
8. Asano S, Yoshikawa T, Kimura H. Monitoring herpesvirus DNA in three cases of acute retinal necrosis by real-time PCR. *J Clin Virol* 2004;29:206–9.
9. Ashley RL, Wald A. Genital herpes: review of the epidemic and potential use of type-specific serology. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:1–8.

Läkemedel mot herpes simplex- varicella- och herpes zosterinfektioner inklusive resistensutveckling

Mia Brytting, Bo Svennerholm

Bakgrund

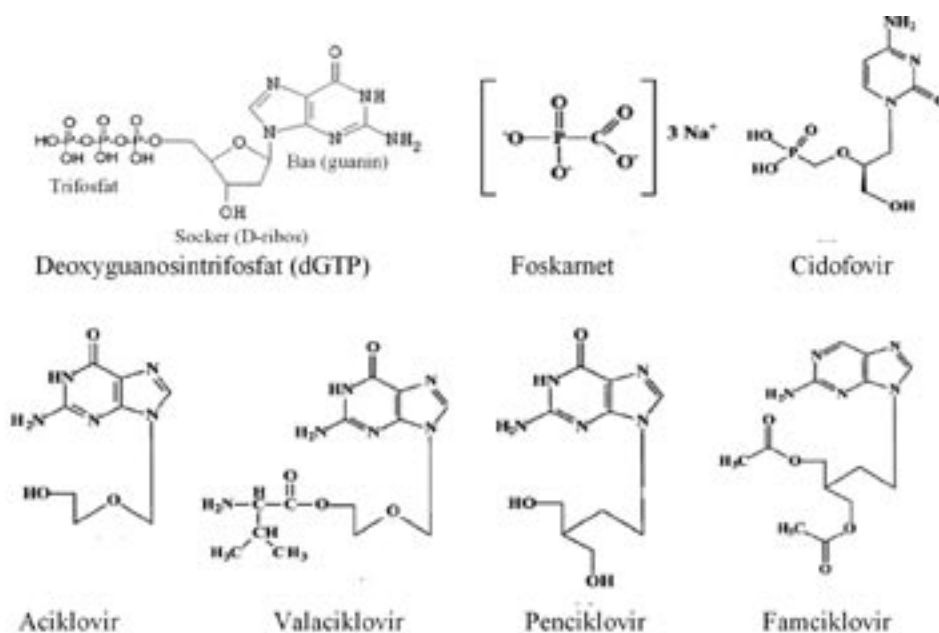
Herpes simplex virus typ 1 (HSV-1), typ 2 (HSV-2) och varicella-zostervirus (VZV) är närbesläktade medlemmar inom familjen herpesvirus och utgör gemensamt de så kallade alfaherpesvirus. Herpesvirus är stora (cirka 200 nm) höljebärande virus med dubbelsträngat DNA genom. Replikation av det virala DNA-genomet utförs av viruskodade enzymer. Merparten av dagens antivirala herpespreparat har dessa replikationsenzymer som mål. Behandling vid klinisk infektion syftar till att hämma virusförökningen och därmed förkorta virusutsöndringen, lindra symtomen och reducera sjukdomstiden. För att uppnå detta är det viktigt att behandling påbörjas tidigt. Terapeutisk behandling kan inte förhindra att latens etableras i nervganglierna, men profylaktisk behandling kan förhindra att en primärinfektion inträffar.

Antivirala medel mot herpesgruppens virus var bland de första som registrerades. Redan år 1959 användes idoxuridin för behandling av HSV-infektioner. Därefter har flera andra antivirala medel utvecklats. År 1981 godkändes aciklovir för behandling av herpesvirusinfektioner. I dag finns det flera olika antivirala medel som kan användas vid behandling av HSV- och VZV-infektioner. Några av dessa preparat kan idag köpas receptfritt på apoteken.

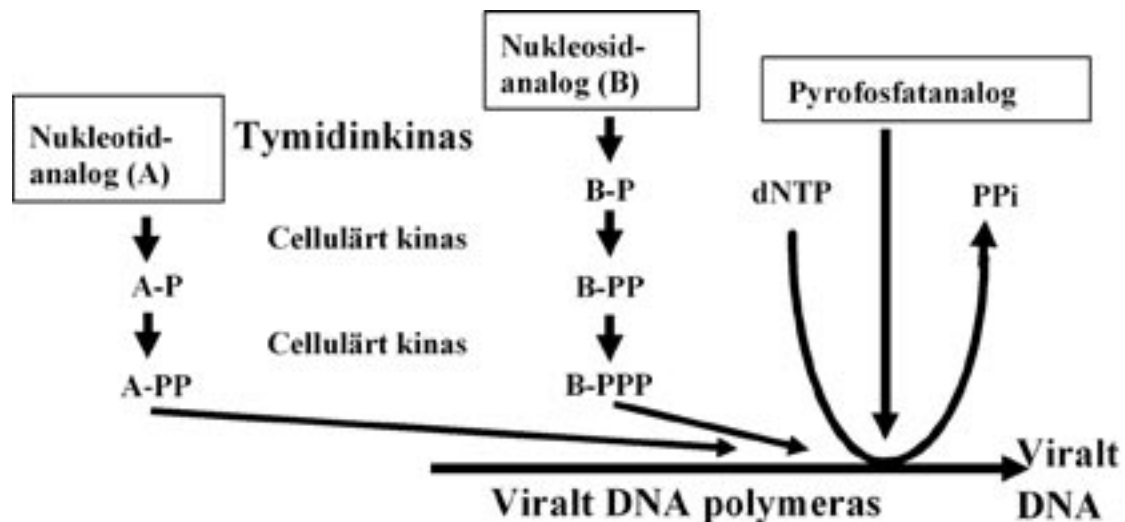
Mekanismer

De antivirala medlen kan delas in i tre grupper: nukleosid-, nukleotid- och pyrofosfatanaloger. DNA-molekylen består av fyra olika nukleinsyror (deoxyadenosin-, deoxyguanosin-, deoxycytidin- och deoxytymidintrifosfat). Varje nukleinsyra består av fosfat, socker samt en purin- eller pyrimidinbas. Nukleosidanaloger saknar fosfatdelen, fosfatanaloger saknar socker och basdelen, och nukleotidanaloger är medel vars struktur liknar de naturliga nukleotiderna.

Aciklovir och penciklovir är guanosinanaloger (1). Båda monofosforyleras av det virala tymidinkinaset (TK) innan cellulära kinaser di- och trifosforylerar respektive drog (Figur 2). Aciklovirtrifosfat hämmar kompetitivt viralt DNA-polymeras och vid inkorporering i den virala DNA-kedjan sker ett syntesstopp. Detta stopp är irreversibelt då det virala DNA-polymerasets 3'-5'-exonukleasaktivitet inte kan avlägsna inkorporerat aciklovir (2). Penciklovir fosforyleras på samma sätt som aciklovir. Trifosforylerat penciklovir hämmar det virala DNA-polymeraset kompetitivt. Inkorporering i det virala DNA:t orsakar nedsatt replikationshastighet samt syntesstopp (ej obligat). De två virusspecifika stegen (TK-fosforylering samt hämning av viralt DNA-polymeras) gör att aciklovir och



Figur 1. Strukturformler för godkända antivirala medel



Figur 2. Mekanismer. Nukleotidanalogen cidofovir har redan en fosfatmolekyl och behöver endast fosforyleras av cellulära kinaser för att bli aktivt substrat för det virala DNA-polymeraset. Nukleosidanalogerna aciklovir och penciklovir monofosforyleras av det virala tymidinkinaset, och di- och trifosforyleringen sker via cellulära kinaser. De fosforylerade produkterna från nukleotid- och nukleosidanalogerna hämmar replikationen vid inkorporering i det virala DNA:t. Pyrofosfatanalogen foskarnet hämmar virusets DNA-polymeras direkt utan metabolisering.

penciklovir endast metaboliseras/aktiveras i virusinfekterade celler vilket ger en lågradig toxicitet men effektiv replikationshämmning. Valaciklovir och famciklovir är prodroger av aciklovir respektive penciklovir med peroral biotillgänglighet.

Foskarnet och cidofovir är alternativa droger som kan användas vid behandling av aciklovir- och penciklovirresistenta herpesinfektioner. Dessa droger kräver ingen fosforylering av viralt TK. Pyrofosfatanalogen foskarnet kräver ingen intracellulär metabolism, den blockerar det pyrofosfatbindande "sitet"/ytan på det virala DNA-polymeraset vilket förhindrar replikation av viralt DNA. Nukleotidanalogen cidofovir (cytosin analog) fosforyleras till difosfat via cellulära kinaser och verkar därefter som substrat för det virala DNA-polymeraset (Figur 2). De fosforylerade cidofovirprodukterna orsakar replikationsstopp när de inkorporeras efter varandra.

Den kliniska effekten av en antiviral drog är beroende av 1) biotillgängligheten, 2) hur effektivt den metaboliseras till aktiv form, 3) affiniteten för det virala DNA-polymeraset, 4) hur effektivt den hämmar replikationen samt, 5) dess halveringstid. Nettoeffekten av dessa faktorer samt drogens biverkningsprofil avgör vilka medel som kan användas vid behandling av olika herpesvirusinfektioner. VZV har lägre känslighet för aciklovir och penciklovir än HSV, därför krävs högre doser för behandling av vattkoppor och bältros jämfört HSV-infektioner.

Aciklovir finns som infusionsvätska, tabletter, mixtur, kräm och ögonsalva. Prodrogen valaciklovir har bättre peroral biotillgänglighet vilket möjliggör att antalet dostillfällen kan minskas. Penciklovir finns en-

dast som en kräm för topikal behandling av munherpes. Famciklovir är en prodrog till penciklovir med god oral biotillgänglighet. Denna drog kan användas vid behandling av HSV- och VZV-infektioner. Foskarnet och cidofovir är båda associerade med njurbiverkningar och deras främsta indikationer är behandling av CMV-infektioner. Dessa droger (främst foskarnet) används vid behandling av aciklovir- och penciklovirresistenta HSV- och VZV-stammar. Ganciklovir är inte godkänt för behandling av HSV-1, HSV-2 eller VZV, men bland annat vid behandling av cytomegalovirus-infektioner kan det vara viktigt att känna till att läkemedlet har aktivitet mot dessa virus.

Resistensutveckling

Redan år 1980 rapporterades förekomst av de första aciklovirresistenta HSV-stammarna (4). Flera rapporter har sedan beskrivit kliniskt resistenta HSV- och VZV-stammar med högst prevalens bland immunsupprimerade patienter. Resistens mot antivirala medel kan uppstå vid långtidsbehandling (främst immunsupprimerade och AIDS-patienter), suboptimal behandling samt vid behandling av patienter med höga virusmängder (kraftigt och/eller långvarigt immunsupprimerade patienter). Resistens mot aciklovir och penciklovir orsakas av mutationer i de herpeskodade enzymerna tymidinkinaset och/eller DNA-polymeraset (Figur 2). Den vanligaste formen (>95 %) av resistens mot ovanstående nukleosidanaloger förorsakas av mutationer i TK-genen (5). Eftersom detta protein inte är essentiellt för virusreplikationen kan virus med förändrat TK selekteras vid antiviral behandling.

Tabell I. Godkända antivirala medel för HSV- och VZV-infektioner.

Substans	Verkningsmekanism	Admin*	Farmakologi (3)
Aciklovir (ACV)	Nukleosidanalogue	IV, oralt, topikalt	Oral biotillgänglighet för ACV 10–20 %, valaciklovir 54 %. Halveringstid i plasma, 2–3 tim. Halveringstid för PPP-ACV, 1–2 tim.
Valaciklovir		Oralt	
Penciklovir (PCV)	Nukleosidanalogue	Topikalt	Oral biotillgänglighet för PCV 0 %, famciklovir 77 %, Halveringstid i plasma två timmar. Halveringstid för PPP-PCV, 7–20 tim.
Famciklovir		Oralt	
Cidofovir (CDV)	Nukleotidanalogue	IV	Oral biotillgänglighet för CDV 10–20 %. Halveringstid i plasma, tre timmar. Halveringstid för PP-CDV, 24–65 tim.
Foskarnet	Pyrofosfatanalogue	IV	Oral biotillgänglighet för foskarnet 0 % Halveringstid i plasma, 6 tim.
Docosanol	Inhibition av virusfusion	Topikalt	

*Administrationsväg, intravenöst (IV), topikalt (kräm/ögonsalva) och peroralt.

Tabell II. Fördelningen av aciklovirresistenta stammar beroende av HSV-typ och patientkategori (15).

Patienter kategori	ACV ^R HSV-1	ACV ^R HSV-2
BMT	12,1%	
HIV		7,5%
Hemopatologisk sjukdom	1,9%	5,1%
Organ TX	2,4%	3,1%

Normalt är 0,01–0,03 % av HSV-1 och 0,1–0,9 % av HSV-2 populationen hos obehandlade individer naturligt resistenta mot nukleosidanalogue på grund av förändrat TK (6–7). Vid känslighetsstudier av genital HSV har det rapporterats att 0,1–0,7 % av de obehandlade individerna utsöndrar aciklovirresistenta stammar (8–10). Ingen skillnad av prevalensen för aciklovirresistens har noterats efter korttidsbehandling (0,1–0,4 %)(11). För immunosupprimerade patienter som kräver långtidsbehandling är prevalensen högre 4–7 % (9,12,13). För allogent benmärgstransplanterade har det rapporterats att upp till 30 % av patienterna är bärare av aciklovirresistenta HSV-stammar (14). Vid en multicenterstudie utsöndrade 0,2 % av aciklovirbehandlade immunkompetenta patienter med HSV-1 infektion resistenta stammar medan 0,5 % av HSV-2 stammarna var resistenta (15). För de immunosupprimerade patienterna var 3 % av HSV-1 respektive 5,4 % av HSV-2 stammarna resistenta. De visade också att prevalensen för resistens var 2,5 % för organtransplanterade och 10,9 % för benmärgstransplanterade. I en annan multicenterstudie utsöndrade 0,47 % av immunkompetenta patienter behandlade med penciklovir/famciklovir resistenta stammar och 2,4 % av de immunosupprimerade patienterna (16).

Endast ett 40-tal aciklovirresistenta VZV-stammar har rapporterats i litteraturen, då oftast efter långtidsbehandling. Resistensutveckling har bland annat påvisats i VZV-vaccinstammen (Oka) hos ett barn med kronisk VZV-infektion (17).

Mutationerna i TK delas in i tre grupper, TK-negativ (TK^N), TK-partiell (TK^P) och TK-förändrad (TK^F). En TK^N-stam saknar all typ av TK-aktivitet, en TK^P-stam har reducerad aktivitet medan en TK^F-stam fosforilerar det naturliga substratet (tymidin) men inte aciklovir eller penciklovir (18). Mer än 95 % av de aciklovir- och penciklovirresistenta stammarna är TK^N eller TK^P (18,19). Merparten av TK^N är orsakade av en nukleotidinsertion eller deletion i TK-genen, detta förorsakar en läsramförändring vilket ofta leder till ett förkortat TK-protein. HSV har två GC-rika regioner där merparten av mutationerna sker "hot-spots". HSV-TK har högre GC-bas innehåll (65–69 %) i TK-genen jämfört med VZV (45 %). Det lägre GC-innehållet samt avsaknaden av "hot-spots" i VZV TK-genen tros vara orsaken till den lägre frekvensen aciklovir- och penciklovirresistens. Mellan 50–70 % av VZV TK-mutationer är TK^N (20–22).

Merparten av HSV- och VZV-stammarna som har förändrat TK är korsresistenta för aciklovir och penciklovir (18,19). Stammar med förändrat TK är även resistenta för ganciklovir. För VZV har det rapporterats att aciklovir inducerar högre resistensfrekvens än penciklovir vid *in vitro*-försök (20). I en studie visades att aciklovir inducerar främst TK^N-mutationer medan penciklovir inducerar TK^F-mutationer i HSV-1 (23). I en annan studie redovisas det omvända resultatet (24).

Resistens kan även uppkomma genom mutationer i de virala DNA-polymeraserna. Det är svårare

att inducera mutationer i DNA-polymeraset jämfört med TK och längre behandlingstid krävs. Nyligen rapporterade dock en studie att av de 41 studerade aciklovirresistenta HSV-stammar hade 12 % mutationer i DNA-polymerasgenen som orsak till resistensen (25). Resistens mot foskarnet och cidofovir kan endast uppstå genom mutation i DNA-polymeraset. Mutationer som orsakar resistens har påvisats i sju av de åtta konserverade regionerna i DNA-polymeraset. Mutationer som orsakar resistens är främst lokaliserade i eller nära dessa konserverade regioner. Merparten av mutationer som inducerar resistens är lokaliserade i region II och III (19). Flera av dessa mutationer orsakar korsresistens mot aciklovir och foskarnet. Det är dock ovanligt med korsresistens för aciklovir och penciklovir orsakade av mutationer i DNA-polymerasgenen. Ingen mutation som orsakar korsresistens för alla antivirala medel har rapporterats.

Spridning av resistenta stammar

Efter >20 års användning av aciklovir är resistens fortfarande i allmänhet ovanligt. Mycket få fall av primär smitta av resistenta virusstammar är rapporterade (15, 26, 27). Känslighetsstudier har gjorts på HSV-stammar insamlade 1977 och 1996 och man fann ingen skillnad i känslighet för aciklovir hos dessa (11). Det skall dock beaktas att användningen av antiherpesmedel (aciklovir, valaciklovir, penciklovir, famciklovir) har mer än tredubblades mellan 1990 och 2000 (18). Prevalensstudier på virusstammar som har samlats in från patienter som har haft sin primärsmitta innan den antivirala eran är smittade med obehandlade stammar. Det är dessa stammar som har etablerat latens i neuronerna och som sedan reaktiveras. Redan från början smittas vi av en mix av stammar där en låg frekvens har mutationer i TK-genen (6–8 TK-mutanter/10⁴ HSV-1 virioner samt ca 200 TK-mutanter/10⁴ HSV-2 virioner) (6). Redan efter en dags behandling är det en signifikant ökning av resistenta stammar som utsöndras, dock fortfarande i minoritet (28). Efter en längre tids behandling har de resistenta stammarna blivit i majoritet och behandlingen sviktar. Vid detta tillfälle kan denna patient sprida resistenta stammar. Den behandlade patienten har dock kvar sitt känsliga virus i neuronerna och kommer vid nästa reaktivering kunna behandlas igen. Majoriteten av TK-mutanterna har sämre virulens och replikationsförmåga. Flera studier har dock visat att TK^N- och TK^P-mutanter kan etablera latens och reaktiveras pga. reveterande mutationer eller med hjälp av vildtypsvirus (29–32). TK^F-mutanter kan ha samma kapacitet att etablera latens samt reaktiveras som ett vildtypsvirus.

Flera matematiska modeller har gjorts för att estimerar framtidens HSV-resistensutveckling för aciklovir. Vid dessa har beräkningar uppskattas antalet smittade, reaktiveringar, behandlingsdoser, transmissioner av resistenta stammar. En av beräkningsmodellerna estimerade att prevalensen för resistenta HSV-1 stammar är 1,5–3 % om 50 år (33). I en annan mo-

dell estimerades prevalensen för resistenta HSV-2-stammar till 0,05 % om 25 år (34).

Flera studier visar att genitala HSV-1 infektioner har blivit vanligare än genitala HSV-2 infektioner. Detta och att större mängder antivirala medel används samt att nya droger utvecklas bör beaktas vid övervakning av resistensutvecklingen. Följande faktorer inverkar på resistensutvecklingen.

- Förändrad prevalens av HSV-infektioner i samhället.
- Förändrad prevalens av HSV-1 och HSV-2 infektioner.
- Typen av antiviral som används inducerar olika typer av mutationer med olika transmissionsförmåga.

Nya droger

Brivudin och sorivudine är nukleosidanaloger som har testas för behandling av HSV- och VZV-infektioner (30). Dessa droger har samma verkningsmekanism som aciklovir och penciklovir. Man har dock funnit allvarliga interaktioner med fluorouracil som används vid cancerbehandling (35).

Nya medel som blockerar helikas-primas aktiviteten, virala proteaser och DNA-packningen i kapsiden studeras (30,36,37).

Principer för testning av virus känslighet för antivirala medel

Resistensbestämning är viktigt att göra när immunsupprimerade patienter inte svarar på den antivirala behandlingen. Nedsatt effekt av antiviral behandling kan orsakas av antiviral resistens samt svikt. Svikt kan uppstå vid suboptimal behandling av virusinfektion lokaliserad i platser med dåligt biotillgänglighet för drogen t.ex. öga och CNS, vid behandling av patienter med dålig immunstatus samt vid behandling av patient med hög virusmängd.

Känsligheten för antivirala medel kan bestämmas med fenotypiska och genotypiska metoder. Vid fenotypisk analys odlas virus i närvaro av antivirala medel. Vid genotypisk analys studeras specifika mutationer i den virala arvsmassan som har identifierats att orsaka resistens.

Fenotypiska tester

Virus som isolerats i cellkultur blandas med antiviralt medel i olika koncentrationer. Den koncentration som ger 50 % reduktion av virustillväxten (inhibitory concentration 50; IC₅₀) beräknas. Hämmningen av virustillväxt kan utvärderas via en rad olika metoder. Det föreligger för närvarande ingen internationell konsensus vilken metod som skall användas. Testning utföres endast vid ett fåtal viruslaboratorier i Sverige.

En förutsättning för att testerna ska kunna bedömas adekvat är att en standardiserad virusmängd analyseras. Ofta fås relativt stor variation av IC₅₀-värdet när ett och samma virus undersöks vid olika laboratorier. Olika metoder är oftast förklaringen, men

variation i virusmängd samt cellernas känslighet för infektion kan ge divergerande resultat även om identiska metoder används. För fenotypiska tester krävs att virus först isoleras och propageras till den mängd som behövs för analysen.

Fördelar med fenotypiska tester är att resistens/nedsatt känslighet kan påvisas, även sådan som orsakas av hittills oidentifierade mutationer. Resultaten kan också vara lättare att tolka än resultaten av genotypiska tester. HSV växer snabbt och den fenotypiska känslighetsbestämningen kan ge fullständig känslighetsprofil för olika antiviraler.

Nackdelar är att testerna kräver isolering av viabelt virus, tar lång tid och är svårare att standardisera. Om en patient har flera varianter av samma virus kan det ske en selektion för känslighet i den primära virusisoleringen och för resistens i själva resistentesten.

Genotypiska tester

Mutationer i virus arvsmassa som orsakar resistens har identifierats genom jämförelse av DNA-sekvenser från känsliga och resistenta virusstammar samt med *in vitro* mutagenes.

Vid misstanke om resistens kan det vara enklare att sekvensbestämma virusets arvsmassa än att utföra en fenotypisk test. Genomregionen där man vet att förändringar som medför resistens finns sekvenseras. De gener som är aktuella är i första hand TK-genen för HSV. De genotypiska testerna görs oftast på isolerat virus, men även patientmaterial som innehåller virusgenom kan användas.

Fördelar med de genotypiska testerna är att även icke viabelt virus kan analyseras. Ofta kan originalmaterial från patienten användas, och genom detta undviks selektion under analysen. Undersökningarna går relativt fort att utföra, speciellt om det är möjligt att inrikta sig på ett begränsat antal mutationer, och kan då också bli förhållandevis billiga.

Nackdelar är att alla resistensgivande mutationer inte har identifierats, och att det ibland kan vara svårt att fastställa hur enskilda mutationer och kombinationer av mutationer påverkar känsligheten.

Sammanfattning

Det finns för närvarande ett stort antal registrerade preparat för behandling av HSV-1/HSV-2 och VZV-relaterade infektioner. De preparat som framför allt har använts i patientterapi är de så kallade nukleosidanalogerna (aciclovir, penciklovir) vilka inhiberar den virala replikationen via de viruskodade enzymerna tymidinkinas och DNA-polymeras. Behandling av immunkompetenta patienter med nukleosidanaloger anses vara effektiv, säker samt vara förenad med en mycket liten risk för resistensutveckling. Däremot så förligger en stor risk för resistensutveckling vid behandling av HSV/VZV-infektioner hos patienter med nedsatt immunitet. Cirka 95 % av patienter som utvecklar resistens mot nukleosidanaloger utsöndrar virus med ett defekt/muterat tymidinkinas. Hos

sådant virus föreligger korsresistens mellan aciclovir och penciklovir. Patienter som utsöndrar nukleosidanalog resistent virus kan i allmänhet behandlas med pyrofosfatanaloger (Foskarnet) eller nukleotidanaloger (Cidofovir).

Referenser

1. De Clercq E. Antiviral drugs in current clinical use. *Journal of Clinical Virology*, 2004;30(2):115–33.
2. Derse D, et al. Inhibition of purified human and herpes simplex virus-induced DNA polymerases by 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine triphosphate. Effects on primer-template function. *Journal of Biological Chemistry*, 1981;256(22):11447–51.
3. Balfour H H, Jr. Antiviral drugs. *The New England Journal of Medicine*, 1999;340(16):1255–68.
4. Coen D M, Schaffer P A. Two distinct loci confer resistance to acycloguanosine in herpes simplex virus type 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1980;77(4):2265–9.
5. Pottage J C Jr, Kessler H A. Herpes simplex virus resistance to acyclovir: clinical relevance. *Infectious Agents & Disease*, 1995;4(3):115–24.
6. Sarisky R T, et al. Difference in incidence of spontaneous mutations between Herpes simplex virus types 1 and 2. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2000;44(6):1524–9.
7. Shin Y K, et al. Frequency of acyclovir-resistant herpes simplex virus in clinical specimens and laboratory isolates. *Journal of Clinical Microbiology*, 2001;39(3):913–7.
8. Collins P, Ellis M N. Sensitivity monitoring of clinical isolates of herpes simplex virus to acyclovir. *Journal of Medical Virology. Suppl*, 1993;1:58–66.
9. Christophers J, et al. Survey of resistance of herpes simplex virus to acyclovir in northwest England. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 1998;42(4):868–72.
10. Boon R J, et al. Antiviral susceptibilities of herpes simplex virus from immunocompetent subjects with recurrent herpes labialis: a UK-based survey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2000;46(2):324–5.
11. Hasegawa T, et al. Susceptibility to acyclovir of herpes simplex virus isolates obtained between 1977 and 1996 in Japan. *Journal of Medical Virology*, 2001;63(1):57–63.
12. Chen Y, et al. Resistant herpes simplex virus type 1 infection: an emerging concern after allogeneic stem cell transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, 2000;31(4):927–35.
13. Englund J A, et al. Herpes simplex virus resistant to acyclovir. A study in a tertiary care center. *Annals of Internal Medicine*, 1990;112(6):416–22.
14. Morfin F, et al. HSV excretion after bone marrow transplantation: a 4-year survey. *Journal of Clinical Virology*, 2004;30(4):341–5.
15. Danve-Szatanek C, et al. Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up. *Journal of Clinical Microbiology*, 2004;42(1):242–9.
16. Sarisky R T, et al. Profiling penciclovir susceptibility and prevalence of resistance of herpes simplex virus isolates across eleven clinical trials. *Archives of Virology*, 2003;148(9):1757–69.
17. Levin M J, et al. Development of resistance to acyclovir during chronic infection with the Oka vaccine strain of varicella-zoster virus, in an immunosuppressed child. (see comment). *Journal of Infectious Diseases*, 2003;188(7):954–9.
18. Bacon T H, et al. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clinical Microbiology Reviews*, 2003;16(1):114–28.
19. Gilbert C, Bestman-Smith J, and Boivin G. Resistance of herpesviruses to antiviral drugs: clinical impacts and molecular mechanisms. *Drug Resistance Updates*, 2002; 5(2):88–114.
20. Ida M, et al. Emergence of resistance to acyclovir and penciclovir in varicella-zoster virus and genetic analysis of acyclovir-resistant variants. *Antiviral Research*, 1999;40(3):155–66.

21. Morfin F, et al. Phenotypic and genetic characterization of thymidine kinase from clinical strains of varicella-zoster virus resistant to acyclovir. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 1999;43(10):2412–6.
22. Saint-Leger E, et al. Clinical and virologic characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from 11 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, 2001;33(12):2061–7.
23. Sarisky R T, et al. Characterization of herpes simplex viruses selected in culture for resistance to penciclovir or acyclovir. *Journal of Virology*, 2001;75(4):1761–9.
24. Suzutani T, et al. Differential mutation patterns in thymidine kinase and DNA polymerase genes of herpes simplex virus type 1 clones passaged in the presence of acyclovir or penciclovir. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2003;47(5):1707–13.
25. Chibo D, et al. Molecular analysis of clinical isolates of acyclovir resistant herpes simplex virus. *Antiviral Research*, 2004;61(2):83–91.
26. Kost R G, et al. Brief report: recurrent acyclovir-resistant genital herpes in an immunocompetent patient. *New England Journal of Medicine*, 1994;329(24):1777–82.
27. Swetter S M, et al. Chronic vulvar ulceration in an immunocompetent woman due to acyclovir-resistant, thymidine kinase-deficient herpes simplex virus. *Journal of Infectious Diseases*, 1998;177(3):543–50.
28. Shin Y K, et al. Susceptibility of herpes simplex virus isolates to nucleoside analogues and the proportion of nucleoside-resistant variants after repeated topical application of penciclovir to recurrent herpes labialis. *Journal of Infectious Diseases*, 2003;187(8):1241–5.
29. Morfin F, et al. Reactivation of acyclovir-resistant thymidine kinase-deficient herpes simplex virus harbouring single base insertion within a 7 Gs homopolymer repeat of the thymidine kinase gene. *Journal of Medical Virology*, 2000;62(2):247–50.
30. Cassady K A, Whitley R J. New therapeutic approaches to the alphaherpesvirus infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1997;39(2):119–28.
31. Grey F, et al. Characterization of a neurovirulent aciclovir-resistant variant of herpes simplex virus. *Journal of General Virology*, 2003;84(Pt 6):1403–10.
32. Sasadeusz J J, Sacks S L. Spontaneous reactivation of thymidine kinase-deficient, acyclovir-resistant type-2 herpes simplex virus: masked heterogeneity or reversion? *Journal of Infectious Diseases*, 1996;174(3):476–82.
33. Lipsitch M, et al. Effects of antiviral usage on transmission dynamics of herpes simplex virus type 1 and on antiviral resistance: predictions of mathematical models. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2000;44(10):2824–35.
34. Gershengorn H B, Darby G and Blower S M. Predicting the emergence of drug-resistant HSV-2: new predictions. *BMC Infectious Diseases*, 2003;3(1):24.
35. Desgranges C, et al. Effect of (E)-5-(2-bromovinyl)uracil on the catabolism and antitumor activity of 5-fluorouracil in rats and leukemic mice. *Cancer Research*, 1986;46(3):1094–101.
36. Visalli R J and Van Zeijl M. DNA encapsidation as a target for anti-herpesvirus drug therapy. *Antiviral Research*, 2003;59(2):73–87.
37. Kleymann G, et al. New helicase-primase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes simplex disease. *Nature Medicine*, 2002;8(4):392–8.
38. Suzutani T, et al. Rapid phenotypic characterization method for herpes simplex virus and Varicella-Zoster virus thymidine kinases to screen for acyclovir-resistant viral infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 2000;38(5):1839–44.

Farmakologiska och farmakodynamiska aspekter på aktuella läkemedel med tonvikt på aciklovir

Anders Helldén

Infektioner med herpesvirus (HSV) såsom herpes simplex 1 och 2 och varicella zoster (VZV) har sedan början av 80-talet behandlats med aciklovir, en syntetisk nukleosidanalogue. Med aciklovir och dess efterföljare behandlas även andra herpesinfektioner såsom Epstein-Barr-virus (EBV) och cytomegalovirus (CMV). De preparat som har tillkommit är bland andra penciclovir, dess prodrug famciklovir och aciklovirs prodrug valaciklovir. Foskarnet, ganciklovir och dess prodrug valganciklovir används framför allt vid CMV. De två sistnämnda används i vissa fall som enda preparat vid blandinfektion med HSV, VZV och CMV. Foskarnet liknar inte de övriga antivirala läkemedlen och har sin plats framför allt vid herpesvirus-resistens.

Farmakokinetik för aciklovir, valaciklovir, penciclovir och famciklovir

Aciklovirs biotillgänglighet är cirka 9–20 % och sjunker med ökande doser. Proteinbindningsgraden är cirka 15 %. Aciklovir utsöndras huvudsakligen oförändrat renalt med ett clearance på cirka 100–400 mL/min,

både via glomerulär filtration och sannolikt tubulär sekretion. Halveringstiden är normalt cirka två till tre timmar, men förlängs till cirka 20 timmar vid uttalad njursvikt. Aciklovir metaboliseras också till en del av alkohol- och aldehyddehydrogenas till 9-karboximexoximetylguanin (CMMG) och 8-hydroxi-9-[2-hydroxi-toxi] metylguanin (8-OH) (1). En person med normal njurfunktion utsöndrar cirka 90 % av aciklovir oförändrat i urinen och resterande mängd som CMMG. Tidiga studier visade att andelen CMMG i urinen ökade vid försämrade njurfunktion (2). Vid oral aciklovirbehandling krävs vanligen dosering fem gånger per dygn till njurfriska personer för att upprätthålla adekvata koncentrationer i serum.

Valaciklovir, som är aciklovir med aminosyran valin kopplat till sig, har en biotillgänglighet på cirka 50–60 %. Efter intag hydrolyseras valaciklovir snabbt i tarmvägg och lever till aciklovir och valin (3). Endast en mindre mängd valaciklovir kan återfinnas i blodet kort efter intagen dos. I och med den förbättrade biotillgängligheten kan valaciklovir ges två till tre gånger per dag, vilket ökar terapiföljsamhet och

behandlingseffekt. Exponeringen mätt som arean under kurvan (AUC) vid intag av 1 000 mg valaciklovir motsvarar behandling med intravenöst tillfört aciklovir i dosen 5 mg/kg (4).

Penciklovir har lägre biotillgänglighet än aciklovir, cirka 1,5 % medan *famciklovir*, dess prodrug, har en biotillgänglighet på cirka 75 %. Peroralt famciklovir hydrolyseras på motsvarande sätt som valaciklovir i tarmväggen och oxideras därefter i levern av xantinoxidas till penciklovir. Penciklovirs halveringstid i blod är cirka två timmar, men *in vitro*-studier har visat intracellulär halveringstid på upp till 20 timmar (5).

Farmakodynamik

Den grundläggande verkningsmekanismen för aciklovir och penciklovir är inkorporering av acykliska nukleosidanaloger i den växande virala DNA-kedjan och blockad av transkriptionen. Aciklovir- och penciklovirtrifosfat är dessutom kraftfulla hämmare av HSV-polymeras. För att inkorporeringen skall ske krävs initialt ett viralt tymidinkinas, som finns i HSV- och VZV-infekterade celler, eller ett viralt proteinkinas (UL97) för CMV. Tymidin- eller proteinkinaset bildar monofosfat av respektive läkemedel, som i sin tur fosforeras vidare av cellulära enzymer till trifosfat. Trifosfat är således den aktiva komponenten i egentlig mening.

Biverkningar

Aciklovir och penciklovir har varierande toxicitet. I denna genomgång fokuseras på aciklovirs toxicitet.

Aciklovirorsakad neurotoxicitet

Aciklovir (och dess prodrug valaciklovir) tolereras i de flesta fall väl. De vanligaste biverkningarna som rapporterats har varit illamående, kräkningar och huvudvärk (6). Dock har aciklovir och valaciklovir förknippats med allvarliga biverkningar såsom trombotisk trombocytopen purpura och framför allt CNS-biverkningar. Internationellt publiceras det i genomsnitt tre fallrapporter per år som beskriver CNS-biverkningar hos aciklovir- och valaciklovirbehandlade patienter. Symtom som hallucinationer, konfusion, tremor, myoklonus och koma har rapporterats. CNS-symtom har beskrivits huvudsakligen hos patienter med akut eller kronisk njursvikt. I Läkemedelsverkets biverkningsregister (SWEDIS) fanns det för perioden 1980–01–01 till 2004–09–15 totalt 87 biverkningsrapporter gällande aciklovir, varav 63 fall av CNS-biverkningar och psykiatriska symtom. För valaciklovir, som funnits en kortare tid på marknaden, har 53 fall rapporterats (se Figur 1).

Orsakerna till CNS-symtomen har varit okända. I ett flertal av rapporterna har supratherapeutiska koncentrationer uppmätts (7), men i andra fall har koncentrationerna varit inom terapeutiska intervall (8). Symtomen kan komma mycket hastigt efter insättande av aciklovir, kan vara dramatiska och dessutom kräva stora vårdinsatser (9).

På avdelningen för klinisk farmakologi vid Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, har vi funnit förhöjda serumkoncentrationer av aciklovirs huvudmetabolit CMMG hos patienter som utvecklat CNS-symtom (10). I en retrospektiv studie av 93 patienter, 49 med och 44 utan neurotoxiska symtom fann vi en CMMG-medelkoncentration på 34,4 µmol/L hos patienter med CNS-symtom och 4,7 µmol/L hos symtomfria patienter. I en annan studie undersöktes halterna av CMMG i likvor på nio patienter med CNS-symtom och tolv patienter utan neurologiska symtom. CMMG kunde återfinnas endast hos patienter med neurologiska symtom (Helldén, Lycke, Ståhle 2004, manuskript). Det är ännu inte känt om CMMG enbart är en markör för CNS-symtom eller orsaken till dessa.

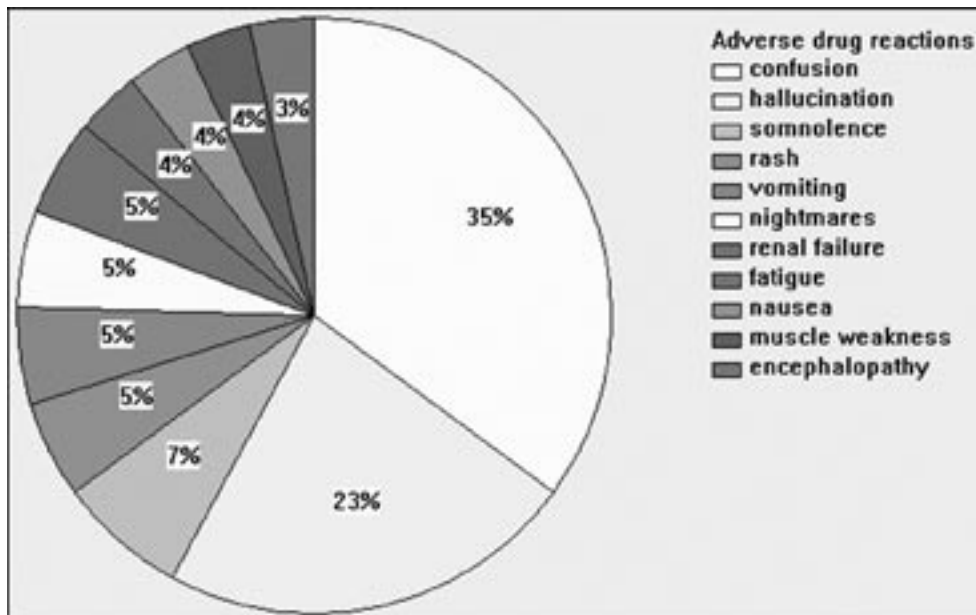
Verkningsmekanismen bakom CNS-symtomen är fortfarande oklar, men en hypotes är att en vaskulit utvecklas, framför allt i de cerebrala kärlen (11–13). Emellertid kan VZV i sig orsaka vaskulit (14). Symtomen efter en aciklovirintoxikation går oftast i regress, men dödsfall har rapporterats (15). I den svenska studien (10) avled sex av de 49 patienterna med CNS-symtom, tre hade cerebral emboli. I ingetdera av fallen fanns några tecken på cerebral infektion. Totalt registrerades fem fall av cerebral emboli och ett fall av cerebral blödning (hos en patient med verifierad herpesencefalit) bland symtompatienterna, men inga fall bland de asymtomatiska. I samma studie registrerades även sju fall av andningsdepression, vilka krävde respiratorvård. Liknande symtom har rapporterats tidigare (15, 16).

Vid normal njurfunktion metaboliseras aciklovir i mycket liten omfattning till CMMG, tack vare aciklovirs höga renala clearance. Ju sämre njurfunktion, ju mer aciklovir finns tillgängligt för metabolism till CMMG och med stigande koncentrationer av CMMG ökar risken för CNS-symtom.

Även tidigare njurfriska patienter kan drabbas av akut njursvikt vid behandling med valaciklovir och vid behandling med aciklovir, den senare huvudsakligen vid intravenös tillförsel som skett för hastigt (17). Det uppstår utfällning av aciklovirkristaller i njurtubuli med akut tubulär nekros och akut njursvikt som följd (18). Speciell försiktighet bör iakttagas hos äldre patienter, framför allt kvinnor, med åldersbetingad nedsatt njurfunktion och/eller akut försämrade njurfunktion på grund av dåligt vätske- och matintag, illamående och kräkningar på grund av bältrossmärta.

Mätkoncentrationer av aciklovir och CMMG för diagnos

Vid nedsatt njurfunktion, men med kvarstående urinproduktion, kan utsättning av aciklovir räcka för att förbättra tillståndet. Adekvat vätsketillförsel och forcerad diures bör prövas, men sistnämnda metod är dock inte vetenskapligt utvärderad. Den tubulära skada som uppstår orsakar ofta polyurisk fas efter det



Figur 1. Biverkningsprofil för valaciclovir.

att den akuta njursvikten klingat av och adekvat hydrering är då viktig.

En enstaka hemodialys, dock ej peritonealdialys, reducerar aciklovir- och CMMG-koncentrationer med mer än 50 % och ger ofta momentan och ibland remarkabel förbättring hos patienterna (10,19). Vid enstaka tillfällen kan mer än en dialys behövas för att reducera symtomen. Hemodialys kan även användas i diagnostiskt syfte.

Dosering av aciklovir och valaciclovir

Dosrekommendationen i FASS till patienter med nedsatt njurfunktion bör korrigeras. Det finns en skillnad i dosrekommendationen mellan FASS och Physicians Desk Reference (PDR) USA, för valaciclovir. Den rekommenderade dosen till patienter med bältros och en njurfunktion på 10–30 mL/min är dubbelt så hög i Sverige som i USA, 1 g × 2 i Sverige jämfört med 1 g × 1 i USA. Vid ytterligare försämring i njurfunktionen (clearance <10 mL/min) föreslår PDR dosen 500 mg var 24:e timme. Vid behandling av njursjuka patienter bör därför största försiktighet iakttagas vid dosering av valaciclovir, på grund av risken för allvarliga biverkningar. Aktuell bedömning är att valaciclovir bör undvikas till patienter med terminal njursvikt och sannolikt även till alla patienter med ett kreatininclearance <30 mL/min. Samma försiktighet gäller även vid intravenös aciklovirbehandling till njursviktiga patienter och för äldre patienter med åldersbetingat nedsatt njurfunktion. Insättande av aciklovir/valaciclovir till äldre patienter bör alltid föregås av en bestämning eller en beräkning av *kreatininclearance* och dosreduktion vid behov.

Förstahandsval vid lindrig bältros till patienter med terminal njursvikt bör vara peroralt aciklovir i dosen 200 mg × 2 (20). Behandlingen bör monitoreras med avseende på serumkoncentrationer av aciklovir och CMMG, då CNS-symtom uppmärksammas även vid denna dos.

Det är för närvarande svårt att hitta alternativ till aciklovir vid behandling av patienter med bältros och nedsatt njurfunktion. Både famciclovir (21) och ganciclovir (22) har rapporterats ge CNS-biverkningar, med symtom liknande de som aciclovir gett upphov till. Fördelen med aciklovirbehandling är att det nu finns en möjlighet att monitorera behandlingen på ett bättre sätt än tidigare.

Indikation för koncentrationsbestämningar

Rutinmässig koncentrationsbestämning av aciklovir och CMMG genomförs på avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge (www.karolinska.se). Analysen genomförs även akut inklusive helger. Prov för koncentrationsbestämning bör tas omedelbart före och en timme efter intravenös läkemedelsadministration, samt omedelbart före och cirka två till tre timmar efter peroral administration. Vid njursvikt och misstänkt CNS-biverkan kan CMMG detekteras flera dagar efter senaste dos, då CMMG ackumuleras i kroppen.

Sammanfattning

Aciklovir är fortfarande ett förstahandsmedel vid misstänkt herpesencefalit. Vid lindrigare herpesinfektioner är ett flertal preparat möjliga att använda, såsom aciklovir, valaciclovir och famciclovir. Vid aciklovir och valaciclovirbehandling bör god hydrering upprätthållas för att minska riskerna för njurpåverkan. Aciklovir kan ges i låg dos till patienter med gravt nedsatt njurfunktion, medan valaciclovir bör undvikas. Patienter med akut njursvikt, nedsatt njurfunktion eller misstanke om CNS-biverkningar bör monitoreras med avseende på serumkoncentrationer av aciklovir och CMMG (om lumbalpunktion genomförs på annan indikation kan även likvor analyseras). Vid misstanke om aciklovirorsakad neurotoxicitet ger hemodialys, men ej peritonealdialys, ofta remarkabel

förbättring i de flesta fall. Snabb handläggning är i dessa fall lika viktig som snabbt insättande av aciklovirbehandling vid misstänkt herpesencefalit, för att minska riskerna för allvarliga CNS-symtom och potentiella restsymtom. Analys av CMMG är ett värdefullt tillskott i differentialdiagnostiken mellan encefalit och läkemedelsbiverkan, men bör utvärderas ytterligare i prospektiva studier.

Referenser

1. De Miranda P, Good S. Biotransformation of acyclovir to 9-carboxymethoxymethylguanine (abstract). *Fed Proc* 1982;41:1733.
2. De Miranda P, Good SS, Laskin LO, et al. Disposition of intravenous radioactive acyclovir. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:662–72.
3. Weller S, Blum M, Doucette M, et al. Pharmacokinetics of the acyclovir pro-drug valaciclovir after escalating single- and multiple-dose administration to normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:595–605.
4. Hoglund M, Ljungman P, Weller S. Comparable aciklovir exposures produced by oral valaciclovir and intravenous aciklovir in immunocompromised cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(6):855–61.
5. Shafran SD, Tyring SK, Ashton R, et al. Once, twice, or three times daily famciclovir compared with aciklovir for the oral treatment of herpes zoster in immunocompetent adults: a randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *J Clin Virol* 2004;29(4):248–53.
6. Tyring SK, Baker D, Snowden W. Valaciclovir for herpes simplex virus infection: long-term safety and sustained efficacy after 20 years' experience with acyclovir. *J Infect Dis* 2002;186(Suppl 1):40–6.
7. Feldman S, Rodman J, Gregory B. Excessive serum concentrations of acyclovir and neurotoxicity. *J Infect Dis* 1988;157:385–8.
8. De Knecht RJ, van der Pijl H, van Es LA. Acyclovir-associated encephalopathy, lack of relationship between acyclovir levels and symptoms. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1775–7.
9. Becker BN, Fall P, Hall C, et al. Rapidly progressive acute renal failure due to acyclovir: case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1993;22:611–5.
10. Helldén A, Odar-Cederlöf I, Diener P, et al. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1135–41.
11. Blohm ME, Nurnberger W, Aulich A, et al. Reversible brain MRI changes in acyclovir neurotoxicity. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(4):1049–51.
12. Lamy C, Oppenheim C, Meder JF, et al. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004;14(2):89–96.
13. Mahad D, Helldén A, Jarvis J, et al. Aciklovir-induced Posterior Leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;Sept.
14. Ahmad NM, Boruchoff SE. Multiple cerebral infarcts due to varicella-zoster virus large-vessel vasculopathy in an immunocompetent adult without skin involvement. *Clin Infect Dis* 1994;8(4):16–8.
15. Davenport A, Goel S, Mackenzie JC. Neurotoxicity of acyclovir in patients with end-stage renal failure treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *American Journal of Kidney Diseases* 1992;62(3):647–9.
16. Hester Jr W, Bansil S, Fichtenbaum C. Acyclovir-induced respiratory depression in an AIDS patient with end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Infectious Diseases in clinical practice* 2004;12(5):304–7.
17. Peyriere H, Branger B, Bengler C, et al. Toxicité neurologique induite par le Zelitrex (valaciclovir) chez trois patients insuffisants renaux. Surdosage lie à l'amélioration de la biodisponibilité du produit? *Rev Med Interne* 2000;28(3):297–303.
18. Sawyer MH, Webb DE, Balow JE, et al. Acyclovir-induced renal failure. Clinical course and histology. *Am J Med* 1988;84(6):1067–71.
19. Haefeli WE, Schoenenberger RA, Weiss P, et al. Acyclovir-induced neurotoxicity: concentration-side effect relationship in acyclovir overdose. *Am J Med* 1993;305(1):212–5.
20. Almond MK. Avoiding acyclovir neurotoxicity in patients with chronic renal failure undergoing haemodialysis. *Nephron* 1995;69(4):428–32.
21. Gales BJ, Gales MA. Confusion and bradykinesia associated with famciclovir therapy for herpes zoster. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53(12):1454.
22. Chen, J L. Psychiatric disturbances associated with ganciclovir therapy. *Ann Pharmacother.* 1992 Feb;26(2):193–5.

Epidemiologi och klinik – herpes simplex typ 1 och 2

Gun-Britt Löwhagen

Introduktion

Infektioner orsakade av herpes simplex virus (HSV) är vanliga men ger i allmänhet inga kliniska symtom. Sällsynta allvarliga komplikationer är encefalit, myelit och neonatal infektion. Sedan typspecifik serologi blivit tillgänglig har kunskap om spridningen av dessa virus ökat väsentligt. Herpes simplex virus typ 2 (HSV-2) har tropism för genitalsemhinna och påvisade antikroppar mot HSV-2 anses i princip avspegla en genitoanal infektion medan HSV-1 antikroppar kan avspegla såväl en genital som oral infektion.

Serologiska tester kan inte skilja på HSV-1 antikroppar inducerade av oral respektive genital infektion. Ett mycket stort antal seroepidemiologiska studier har publicerats på selekterade populationer såsom gravida kvinnor, besökare på STD-mottagningar och blodgivare, medan få arbeten redovisat serologiska data på normalpopulation. Vidare varierar använda serologiska metoder och antigen vilket man måste ta hänsyn till vid jämförelse mellan resultat från olika studier liksom under vilken tidsperiod sera är insamlade.

HSV-1 epidemiologi

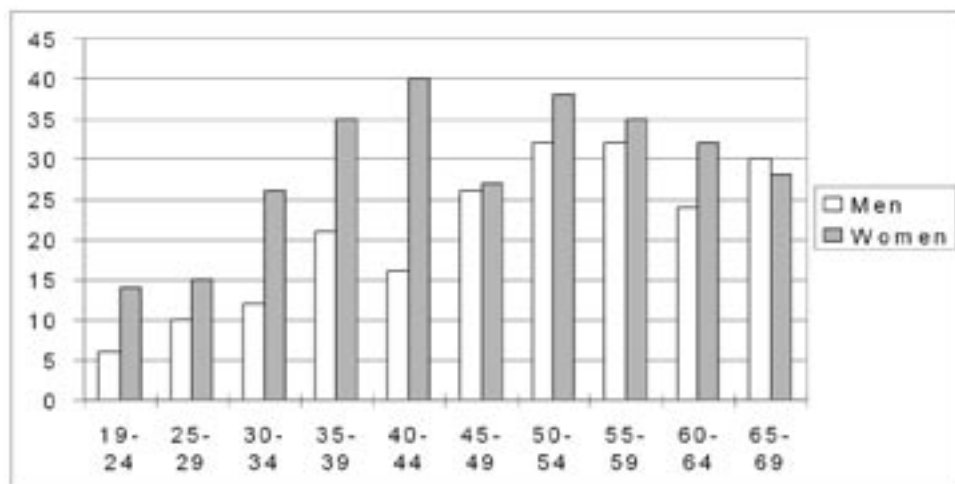
HSV-1 överförs i allmänhet som kontaktsmitta via saliv tidigt i livet. Data från Sverige har visat att, redan vid tvåårsålder, 25 % av barnen har påvisbara antikroppar i serum mot HSV-1 (1). Andelen infekterade ökar och vid puberteten är cirka 40 % seropositiva och efter 50 års ålder 70–80 %. Från tonåren och uppåt kan HSV-1 antikroppar avspegla en orolabial infektion och/eller en genital infektion. I flera studier har man efter puberteten sett ett signifikant samband mellan sexualvanor såsom tidig sexualdebut och närvaro av HSV-1 antikroppar (2).

Genital HSV-1 infektion

En primär genital herpesinfektion är idag lika ofta orsakad av HSV-1 som HSV-2. En ökning av genital herpes orsakad av HSV-1 uppmärksammades först från England och noterades i vårt land under 1990-talet och senare även i USA (3,4,5). Den mest troliga smittvägen är via orogenital kontakt, ett sexuellt beteende som under de senaste årtiondena blivit vanligare. En annan teori att förklara ökningen av genitala HSV-1 infektioner skulle vara att spridningen av HSV-1 minskat under barnåren och att således flera ungdomar vid sexualdebuten är mottagliga för HSV-1. Stöd för detta har man en studie från England där man kunde visa att HSV-1 seroprevalensen hos barn (10–14 år) sjunkit från 34 % 1986–87 till 24 % 1994–1995 (6). Svenska studier talar ej för att HSV-1 incidensen minskat (1).

HSV-2 epidemiologi

HSV-2 överförs huvudsakligen sexuellt och har visat sig vara en mycket vanlig infektion. Från många länder i västvärlden har en seroprevalens på 20–30 % redovisats (7) och från vissa utvecklingsländer siffror på upp emot 80 % (8). Seroprevalensen ökar snabbt efter sexualdebuten och är i allmänhet högre hos kvinnor än hos män i motsvarande ålder. Högst HSV-2 prevalens har rapporterats i material omfattande prostituerade kvinnor, homosexuella män och besökare på STD-mottagning (9). Få serologiska studier är redovisade på material som avspeglar normalbefolkning. Från USA har dock populationsbaserade serologiska data publicerats som visat en ökning av HSV-2 seroprevalensen från 16 % i material insamlat 1976–1980 till 21 % i sera från 1988–1994 (10). Preliminära resultat rörande HSV-2 seroprevalensen



Figur 1. Andel (%) HSV-2 seropositiva i ett representativt urval av svensk befolkning

i ett representativt urval av svensk befolkning insamlat 1990–91 via SMI visas i Figur 1. Kohorteffekten är tydlig med högsta prevalensen för kvinnor >35 år som var sexuellt aktiva i slutet av 1960-talet och på 1970-talet då risktagande vad beträffar sexuellt överförda infektioner ökade som en följd av bland annat införandet av p-pillar. Från Sverige finns också data på HSV-2 prevalens hos gravida kvinnor från Malmö och Stockholm. Av gravida i Stockholm var 1969 cirka 20 % HSV-2 seropositiva medan 1983 cirka var tredje gravid kvinna hade en HSV-2 infektion (11).

Minskad spridning av HSV-2

Under slutet av 1980-talet kunde hos yngre gravida kvinnor i Malmö en nedgång av HSV-2 prevalensen noteras (12). En trolig förklaring var förändrade sexualvanor mot mindre riskfylld sex, en effekt av hiv/aidskampanjerna under 1980-talet. En påtaglig nedgång av antalet fall av gonorré, klamydia och syfilis kunde samtidigt noteras. För en minskad spridning av HSV-2 talar också resultat från en STD-mottagning i Göteborg. Patienter erbjöds 1988 och under några månader 2000/2001 blodprovstagning för HSV-2 antikroppar. För kvinnor under 25 år hade prevalensen gått ner från 21 % till 11 % och för män från 10 % till 4 % (13). Sedan 1997 har incidensen av STI såsom gonorré och klamydiainfektioner ånyo ökat vilket indikerar att vi kan förväntas se en ökning även av HSV-2 infektionerna om några år.

Klinik – orofacial/labial herpes

I princip orsakas alla fall av labial herpes av HSV-1. Då HSV-2 har isolerats har infektionen i allmänhet varit lokaliserad utanför munhåla/läppar.

Primärinfektion

I förhållande till det stora antalet individer som infekteras med HSV-1 under uppväxten är det få som får kliniska symtom i anslutning till smittotillfället. De flesta serokonverterar utan att ha eller få några kliniska symtom. Primärinfektionen ses framför allt hos små barn. Kliniska symtom varierar från mycket milda diskreta symtom till en svår gingivostomatit med sårbildning i munslemhinna och svalg, feber och påverkat allmäntillstånd.

Inkubationsperioden har angetts till mellan två och tolv dagar och duration av virusutsöndring sju till tio dagar.

Recidiv

Labial herpes är en mycket vanlig sjukdom. I en seroprevalensstudie från England angav 30–40 % av HSV-1 seropositiva personer anamnes på labial herpes (14). I en intervjustudie av representativt urval av befolkning i Västra Götaland hade 26 % haft labial herpes sista två åren och 28 % någon gång under livet (15).

Kliniskt karakteriseras infektionen av grupperade blåsor på rodnad hudbas ofta på eller intill det läppröda. Utan behandling läker utslaget på i genomsnitt sju dagar. Provocerande faktorer är ultraviolett ljus,

feber, stress och lokala traumata. Ofta återkommer utslaget på samma lokal. I en prospektiv studie angavs frekvensen av orala rekurrens efter en primär HSV-1 infektion till i genomsnitt 1,4 per år (16), se Figur 2.

Klinik – genital herpes

Genital herpes (orsakade av HSV-1 alternativt HSV-2) inkluderar alla HSV-infektioner nedom midjeplanet. Kliniskt och med hjälp av HSV serologi kan följande indelning göras.

A Förstagångsinfektion

- 1) Primär förstagångsinfektion: saknar HSV-antikroppar
- 2) Icke-primär förstagångsinfektion: HSV-antikroppar, ej av samma typ som orsakat infektionen
- 3) Rekurrent infektion (första kliniska utbrott av tidigare förvärvad infektion): HSV-antikroppar av samma typ som orsakat infektionen.

B *Rekurrent infektion*: HSV-antikroppar av samma typ som orsakat infektionen.

Primär förstagångsinfektion

Det är ingen skillnad när det gäller kliniken om infektionen är orsakad av HSV-1 eller HSV-2.

Inkubationstiden är 2–20 dagar (genomsnitt sex dagar). Andelen av smittade som får en primärinfektion är inte känd. Anamnestiskt anger 50 % av patienter som söker för recidiv att de haft en svårare initial infektion. Kliniken skiljer sig från den vid rekurrent infektion genom att lesionerna ej är grupperade och ej lokaliserade utan är symmetriskt utbredda över genitalia. Utslaget börjar med rodnad och utvecklande av vesikler som rupturerar och efterlämnar smärtsamma sår. De flesta kvinnor har en cervicit medan engagemang av vagina är mindre vanligt. Hos män som haft sex med män kan den primära HSV-infektionen manifesteras sig som en smärtsam proctit. Vid primärinfektionen är extra-genitala lesioner ej ovanligt såsom i ljumskar och på lår. Samtidig faryngit ses vid både primär HSV-1 och HSV-2 genital infektion. Allmänsymtom med feber, dysuri, urinretention, lymfadenopati och myalgi är vanligare hos kvinnor än hos män och aseptisk meningit har angetts föreligga hos 30 % av kvinnorna jämfört 10 % av männen. Av personer med en primär HSV-2 infektion får 88 % en symtomatisk rekurrens jämfört med 55 % av personer med en primär genital HSV-1 infektion (17). Förlop-

	Antal per år
Genital HSV-2	4
Oral HSV-1	1,4
Genital HSV-1	0,25
Oral HSV-2	0,01

Figur 2. Rekurrens efter primär HSV-infektion (Lafferty et al, 1987(16)).

pet av en primärinfektion utan behandling är cirka tre veckor och virusutsöndring kan registreras sju till tio dagar.

Icke-primär förstagångsinfektion

En person som har HSV-1 antikroppar och som smittas med HSV-2 får en lindrigare infektion med mindre utbredda lesioner, mindre allmänsymtom och snabbare spontanläkning. Chansen att serokonvertera asymtomatiskt var i en studie 2,6 gånger högre hos personer som hade HSV-1 antikroppar jämfört seronegativa individer (18). Däremot förefaller det vara så att HSV-1 antikroppar inte skyddar mot att bli infekterad med HSV-2.

Rekurrent infektion

Frekvensen rekurrens är betydligt lägre vid en genital HSV-1 infektion än vid en HSV-2 infektion (Figur 2) och cirka 95 % av patienter som söker för recidiverande genital herpes har en HSV-2 infektion (19). Symtomen är betydligt mildare än vid primärinfektionen. Lesionerna uppträder unilateralt och är mer lokaliserade. Recidiven kan uppträda även utanför genitalområdet såsom glutealt, på låren eller perianalt. Virusutsöndring kan bara påvisas en till två dygn och utläkning ses efter sju till tio dagar. Ungefär hälften av patienterna har prodromalsymtom som stickningar, klåda eller smärta lokalt i hud/slemhinna. Provocerande faktorer som anges av patienten är menstruation, samlag, andra infektioner, stress med mera. För många patienter tycks frekvensen rekurrens minska med tiden men tillförlitliga prospektiva studier saknas.

“Unrecognised” – atypisk genital herpes

Kliniken vid genital herpes kan vara atypisk och HSV-infektionen kan ge sig tillkänna som en fissur, ett erytem eller som en ospecifik vaginit, proctit eller uretrit. Efter noggrann rådgivning och uppföljning av HSV-2 seropositiva personer utan anamnes på genital herpes har i flera studier en andel patienter (16–42 %) med återkommande symtom motsvarande HSV-2 infektion kunnat diagnostiseras (20, 21). Genital herpes är en viktig differentialdiagnos vid recidiverande ano- och urogenitala symtom och test för HSV bör tas generöst.

HSV-infektion hos immunsupprimerade

Hos patienter med påtagligt nedsatt immunförsvår karakteriseras inte sällan en herpesinfektion anogenitalt eller faciolabialt av svarta nekrotiska sår som breder ut sig. Ofta är inga vesikler synliga varför diagnosen kan vara svår och måste verifieras med PCR. Behandling bör dock inledas bara på den kliniska misstanken.

Asymtomatisk virusutsöndring och transmission

Både HSV-1 och HSV-2 infekterade individer utsöndrar virus asymtomatiskt, det vill säga utan att ha några kliniska symtom lokalt på hud eller slemhinna.

Vid genital HSV-2 infektion kunde virus i en studie påvisas 2–6 % av undersökta dagar jämfört 0,7 % vid genital HSV-1 (22). När det gäller oral HSV-1 infektion kunde man i en studie påvisa virus i 6 % av insamlade salivprover från symtomfria seropositiva personer (23).

Smittspridningen sker vanligen tyst och liksom de flesta som smittas inte får några symtom (asymtomatisk serokonversion) har indexpatienten (smittkällan) i allmänhet inga symtom. Centralt när det gäller smittspridningen är säkerligen odiagnostiserade kliniska HSV-lesioner (atypisk, unrecognised herpes). Användandet av kondom har i en studie visat sig minska risken signifikant för kvinnor att bli smittade med HSV (24).

Referenser

1. Tunbäck P, Bergstrom T, Andersson AS, et al. Prevalence of herpes simplex virus antibodies in childhood and adolescence, a cross-sectional study. *Scand J Inf Dis* 2003;35:498–502.
2. Cowan FM, Copas A, Johnson A, et al. Herpes simplex virus type 1 infection: a sexually transmitted infection of adolescence? *Sex Transm Infect* 2002;78:346–8.
3. Ross J D, Smith I W, Elton R A. The epidemiology of herpes simplex types 1 and 2 infection of the genital tract in Edinburgh 1978–1991. *Genitourin Med* 1993;69:381–3.
4. Löwhagen GB, Tunbäck P, Andresson K, et al. First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. *Sex Transm Inf* 2000;76:179–82.
5. Lafferty WE, Downey L, Celum C, et al. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention. *J Infect Dis* 2000;181:1454–7.
6. Vyse AJ, Gay N J, Slomka M J, et al. The burden of infection with HSV-1 and HSV-2 in England and Wales: implications for the changing epidemiology of genital herpes. *Sex Transm Infect* 2000;76:183–7.
7. Malkin JE. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. *Herpes* 2004;11:2–23.
8. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes* 2004;11:24–35.
9. Smith JS, Robinson N J. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis* 2000;186:3–28.
10. Fleming DT, McQuillan G M, Johnson RE, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 1997;337:1105–11.
11. Forsgren M, Skoog E, Jeansson S, et al. Prevalence of antibodies to herpes simplex virus in pregnant women in Stockholm in 1969, 1983 and 1989: implications for STD epidemiology. *Int J STD AIDS* 1994;5:113–6.
12. Persson K, Mansson A, Jonsson E, et al. Decline of herpes simplex virus type 2 and Chlamydia trachomatis infections from 1970 to 1993 indicated by a similar change in antibody pattern. *Scand J Infect Dis* 1995; 27:195–9.
13. Berntsson M, Tunback P, Lowhagen, et al. HSV-2 seroprevalens hos besökare på könsmottagning 2001 jmf 1988 (föredrag Riksstämman 2004)
14. Cowan FM, Johnson AM, Ashley R, et al. Relationship between antibodies to herpes simplex virus (HSV) and symptoms of HSV infection. *J Infect Dis* 1996;174:470–5.
15. Lowhagen GB, Bonde E, Eriksson B, et al. Self-reported herpes labialis in a Swedish population. *Scand J Infect Dis* 2002;34:664–7.

- Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, et al. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med* 1987;316:1444–9.
- Corey L, Adams HG, Brown ZA, et al. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med* 1983;98:958–72.
- Langenberg AG, Corey L, Ashley R, et al. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1432–8.
- Lowhagen GB, Tunback P, Andersson K, et al. Recurrent genital herpes in a population attending a clinic for sexually transmitted diseases. *Acta Derm Venereol* 2001;81:35–7.
- Langenberg A, Benedetti J, Jenkins J, et al. Development of clinically recognizable genital lesions among women previously identified as having "asymptomatic" herpes simplex virus type 2 infection. *Ann Intern Med* 1989;110:882–7.
- Frenkel M, Garatty M, Ping Shen JM. Clinical reactivation of herpes simplex virus type 2 infection in seropositive pregnant women with no history of genital herpes. *Ann Int Med* 1993;118:414–8.
- Wald A, Zeh J, Selke S, et al. Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections. *N Engl J Med* 1995;333:770–5.
- Spruance SL. Pathogenesis of herpes simplex labialis: excretion of virus in the oral cavity. *J Clin Microbiol* 1984;19:675–9.
- Wald A, Langenberg AG, Link K, et al. Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. *Jama* 2001;285:3100–6.

Behandling av herpes simplexinfektioner i hud och slemhinnor

Britt-Marie Eriksson och Petra Tunbäck

Introduktion

Infektion med HSV-1 yttrar sig vid den symtomgivande primärinfektionen vanligen som gingivostomatit och vid rekurrent infektion som herpes labialis. Både HSV-1 och HSV-2 kan ge genitala infektioner, men HSV-2 orsakar en majoritet av de recidiverande genitala utbrotten. Båda formerna kan ge dermatiter och paronykier. Komplikationer från exempelvis CNS och ögon beskrivs i andra kapitel.

Behandling av orofacial herpes simplexinfektion

Britt-Marie Eriksson

Gingivo-stomatit

Eftersom den primära infektionen är mest symtomgivande och den vanligtvis förekommer i tidig ålder är de studier som finns angående behandling av gingivostomatit gjorda på barn.

Två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier, med 20 respektive 72 patienter, finns publicerade där man givit aciklovir 500–1000 mg/dag fördelat på fem doser i fem till sju dagar (1,2).

Behandlingen startades inom tre till fyra dygn från symtomdebut. I båda studierna sågs en signifikant effekt. Bästa resultatet gav den studie där man gav 15 mg/kg (max 200 mg/dos) \times 5 i sju dagar med första dos inom 72 timmar. Durationen av munblåsor förkortades från tio till fyra dagar. Man såg även signifikanta effekter på feber, nutritionssvårigheter och virusutsöndring. Fem av 72 barn var redan intagna på sjukhus vid inklusionen. Av de övriga behövde ingen i behandlingsgruppen senare tas in medan tre barn i placebogrupperna vårdades på sjukhus två till tre dagar pga. dehydrering. Studien var dock för liten för att denna variabel skulle ge statistisk signifikans.

Inga data finns för valaciclovir eller famciclovir men teoretiskt bör dessa preparat ge ett minst lika gott resultat.

Rekurrent herpes labialis

Vid rekurrent herpes labialis har systemisk eller lokal behandling prövats i form av:

- Akut terapi vid episod
- Korttidsprofylax (vid exposition för utlösande faktor t.ex. UV-ljus)
- Kontinuerlig suppressionsbehandling

Akut terapi vid episod

Aciklovir per os

Två studier har jämfört aciklovir 200–400 mg \times 5 per os i fem dagar mot placebo vid rekurrent herpes labialis (3,4). Studierna omfattade 149 respektive 174 patienter.

En signifikant effekt sågs bara hos dem som startade behandling i prodromal- eller erytemstadiet och denna effekt sågs bara för duration av smärta och tid för läkning av hårda krustor. Ingen effekt sågs på utveckling av nya lesioner eller lesionsstorlek. I den ena studien gav aciklovir en förkortning av läkningstiden med 12–17 % (3). I den andra studien minskades läkningstiden för krustor med 27 % (5,8 dagar; range 1,0–10,7 vs 7,9 dagar; range 2,3–14,8) och durationen av smärta med 36 % (2,5 vs 3,9 dagar).

Valaciklovir per os

I två placebokontrollerade studier med 902 respektive 954 patienter gavs till behandlingsgruppen valaciklovir vid prodromalsymtom: tvådagarsbehandling 2 g × 2 dag 1 och 1 g × 2 dag 2 eller endagsbehandling med 2 g × 2. Läkningstiden förkortades signifikant 0,5–1 dag. En dags behandling gav lika bra effekt som två dagar. Spridningen var stor. I studie 1 var durationen i placebogruppen fem (1–20) dagar och i behandlingsgruppen fyra (1–18) dagar (5).

Aciklovirkräm 5 %

I en dubbelblind placebokontrollerad studie (totalt 49 patienter) behandlades 34 episoder med aciklovirkräm och 74 episoder med placebo. Tiden till ulceration eller krusta och till komplett läkning var signifikant förkortad i behandlingsgruppen (6).

Två randomiserade studier med 686 respektive 699 patienter visade att aciklovirkräm gav signifikant förkortad läkningstid jämfört med placebokräm: 4,4 vs 4,8 respektive 4,6 vs 5,2 dagar (7).

Penciklovirkräm 1 %

I en placebokontrollerad, dubbelblind studie omfattande 1573 patienter med rekurrent herpes labialis förkortades tiden för läkning 0,7 dagar (4,8 vs 5,5; HR 1,33, CI 1,18–1,40) för dem som självinitierade behandling vid symtomdebut med penciklovirkräm varannan timme under vaken tid i fyra dagar (8).

I en annan studie studerades personer med anamnes på solljusutlöst rekurrent herpes labialis. De fick använda antingen penciklovirkräm (n=266) eller placebokräm (n=275) vid de första tecknen på rekurrens. Krämen ströks sedan på varannan timme i fyra dagar under dygnets vakna del. Penciklovirkräm reducerade signifikant tiden till läkning från i median 8,8 till 7,6 dagar (alla lesioner) och från 5,9 till 4,8 dagar (hårda lesioner). Den minskade signifikant också lesionsstorlek och associerade symtom som smärta, klåda och brännande känsla (9).

Docosanolkram 10 %

Docosanolkram 10 % som nyligen registrerats i Sverige för behandling av herpes labialis innehåller som aktiv substans en alifatisk alkohol. I två placebokontrollerade, dubbelblinda studier (totalt 737 patienter) förkortades tiden till läkning 0,7 dagar, 4,1 vs 4,8, jämfört med placebo (10). Krämen smordes på fem gånger dagligen med start inom tolv timmar från symtomdebut tills blåsor läkt eller maximalt i fem dagar.

Korttidsprofylax**Famciklovir per os**

Personer med anamnes på solljusutlöst rekurrent herpes labialis utsattes för UV-ljus och fick efter 48 timmar antingen famciklovir i olika doser (125 mg × 3, 250 mg × 3, 500 mg × 3) eller placebo i fem dagar. Av 248 personer fick 102 symtom på rekurrens. Oralt famciklovir minskade läkningstiden signifikant, ef-

ekten var dosberoende. Högsta dosen 500 mg x 3 minskade läkningstiden från 5,8 till tre dagar (11).

Solskyddsmedel

Även solskyddsmedel har visats vara effektivt för att förhindra UV-ljusutlöst rekurrens av herpes labialis. En person av 35 som använde solskyddsfaktor fick rekurrens jämfört med 27 av 38 utan (12).

Kontinuerlig suppressionsbehandling**Aciklovir**

Femtiosex personer med mer än fem episoder per år av rekurrent herpes labialis randomiserades dubbelblint till att behandlas i två fyramånadersperioder med antingen aciklovir 400 mg × 2 eller placebo. Efter fyra månader ”switchades” behandlingen. Antalet rekurrens per patient och period minskades signifikant under aktiv behandlingsperiod: 0,85 vs 1,80. Durationen på varje episod minskades från 7,9 till 4,3 dagar (13).

Referenser

1. Ducoulombier H, Cousin J, Dewilde, et al. Hepetic stomatitis-gingivitis in children: controlled trial of aciklovir versus placebo *Ann pediatr* (Paris) 1988;35(3):212–16.
2. Amir J, Harel L, Smetana Z, et al. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciklovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. *BMJ* 1997;314(7097):1800–3.
3. Raborn GW, Mc Gaw WT, Grace M, et al. Oral aciklovir and herpes labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Dent Assoc.* 1987;115(1):38–42.
4. Spruance SL, Stewart JC, Rowe NH, et al. Treatment of recurrent herpes simplex labialis with oral aciklovir. *J Infect Dis* 1990;161(2):185–90.
5. Spruance SL, Jones TM, Blatter NM, et al. High-dose, short-duration, early valaciklovir for the episodic treatment of cold sores: results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 2003;47:1072–80.
6. Fiddian AP, Yeo JM, Stubbings R, et al. Successful treatment of herpes labialis with topical aciklovir *Br Med J (Clin Res ed)* 1983;286(6379):1699–701.
7. Spruance SL, Nett R, Marbury T, et al. Aciklovir cream for the treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(7):2238–43.
8. Spruance SL, Rea TL, Thoming C, et al. Penciklovir cream for the treatment of herpes simplex labialis in a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Topical JAMA* 1997.
9. Boon R, Goodman JJ, Martinez J, et al. Penciklovir cream for the treatment of sunlight induced herpes-simplex labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Penciklovir Cream Herpes Labialis Study Group. Clin Ther* 2000;22(1):76–90.
10. Sacks SL, Thisted RA, Jones TM, et al. Clinical efficacy of topical docosanol 10 % cream for herped simplex labialis: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(2):222–30.
11. Spruance SL, Rowe NH, Raborn GW et al. Peroral famciklovir in the treatment of experimental ultraviolet radiation-induced herpes simplex labialis. *J Infect Dis* 1999;179(2):303–310.
12. Rooney JF, Bryson Y, Mannix ML, et al. Prevention of ultraviolet-light-induced herpes labialis by sunscreen. *Lancet* 1991;338(8780):1419–22.
13. Rooney JF, Straus SE, Mannix ML, et al. Oral aciklovir to suppress frequently recurrent herpes labialis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;118(4):268–72.

Genital och dermal herpes simplexinfektion

Petra Tunbäck

Primär genital herpesinfektion

Klinik

En äkta primärinfektion ses hos HSV-seronegativa personer och kan orsakas av både HSV-1 och HSV-2 (1,2). Kliniken vid den primära infektionen är densamma vid bägge virus. Inkubationstiden kan variera mellan några dagar upp till tre veckor och utläkning sker på i medel 16–20 dagar (3). Lesioner kan ses i form av erytem, blåsor, erosioner och sår framför allt i vulva och cervix samt på penis. Även perianala utslag och proktit förekommer. Extragenitala lesioner kan ses på t.ex. klinkor och lår. Allmänsymtom med feber, huvudvärk, lymfadenopati och dysuri/urinretention är relativt vanligt och även aseptisk meningit förekommer.

Icke-primär förstagångsinfektion och recidiverande genital herpes

Klinik

Nysmitta med HSV-2, hos en person som sedan tidigare bär på HSV-1, kallas icke-primär förstagångsinfektion. Förekomsten av tidigare HSV-1 antikroppar skyddar inte mot HSV-2 infektion men mildrar och förkortar de kliniska symtomen. Tidigare HSV-1 antikroppar ökar även chansen till asymtomatisk serokonversion vid en senare HSV-2 smitta (4). Hur en tidigare HSV-2 smitta skyddar eller påverkar en senare HSV-1 infektion är inte känt, även om data tyder på att ett visst skydd fås av en tidigare HSV-2 infektion (5).

Vid recidiverande genital herpes ses mer begränsade unilaterala lesioner, allmänsymtom är ovanliga och läkningen sker snabbare. I de typiska fallen ses en eller några grupper av vesikler/erosioner genitalt men okarakteristiska eller atypiska symtom vid HSV kan misstolkas som återkommande svampinfektion, uretrit eller urinvägsinfektion (6).

Cirka hälften av patienterna upplever prodromal symtom (klåda, sveda och/eller stickningar) dagarna/timmarna innan debut av lesionerna.

Det första kliniska genitala herpesutbrottet kan motsvara en första rekurrens av en tidigare akvireerad asymtomatisk herpesinfektion och detta kan konstateras med hjälp av serologi och förekomsten av redan utvecklade HSV-antikroppar mot den aktuella virus-typen.

Diagnostik

Den kliniska bilden kan vara typisk, men atypiska och svårbedömda fall finns. HSV bör påvisas för att säkra diagnosen, liksom för att särskilja mellan HSV-1 och HSV-2 infektion då recidivriskerna här är olika (7). Virusutsöndring vid primär infektion kan påvisas cirka sju till tolv dagar, medan man vid recidiverande ge-

nital herpes endast utsöndrar virus under några dagar (en till fyra dagar) och prov bör därför tas tidigt i förloppet vid återkommande besvär (3). Diagnos kan ställas med virusisolering och typning, alternativt HSV-PCR.

Typspecifik serologi, på akut och konvalescentsera, kan användas för att konstatera serokonversion vid en primär infektion. Påvisande av HSV-2 antikroppar kan vara av värde vid misstanke om recidiverande genital herpes där man ej kunnat påvisa HSV från lesion. Däremot kan man ej avgöra om HSV-1 antikroppar avspeglar oral eller genital infektion.

Behandling

Få jämförande studier finns mellan de antivirala preparaten, men effekten är i stort sett likvärdig och preparatval får i första hand styras av dosering och kostnad (8,9,10). Tidiga studier har visat att aciklovir jämfört med placebo minskar antal dagar med virusutsöndring cirka sex till tio dagar vid primärinfektion samt en till två dagar vid recidiv och förkortar läkningstiden cirka fyra till tio dagar vid primärinfektion samt en till två dagar vid recidiverande genital herpes (11,12,13). Avgörande för om behandlingseffekt uppnås är dock tidigt insatt behandling, speciellt vid recidiverande besvär. I en studie av Reichman et al. visades att patientinitierad behandling inom 24 timmar var effektivare än behandling insatt av läkare inom 48 timmar (14).

Studier har även visat viss effekt av lokalbehandling vid genital herpes (15,16) men effekten är sämre än vid peroral behandling (17) och lokalbehandling kan ej rekommenderas.

Studier på möss har visat att tidigt insatt antiviral behandling vid primärinfektion kunnat påverka etableringen av latens/persistens av HSV i neuronala celler (18) men inga publicerade studier finns att samma effekt ses hos människa.

Genital herpesinfektion orsakar sällan allvarliga komplikationer, men morbiditeten är hög främst avseende psykosocial och sexuell hälsa. Ett gott omhändertagande med bra information om sjukdomens förlopp, prognos samt smittrisk är därför av största vikt.

Behandling vid primärinfektion

Antiviral behandling bör sättas in så tidigt som möjligt vid primär herpesinfektion och är indicerat så länge nya vesikler/erosioner kommer. Vid primärinfektion ges behandling i fem till tio dagar (se Faktaruta 1).

Inläggning kan bli aktuell vid allmänpåverkan med kateterisering vid besvärlig dysuri, urinretention. Aciklovir finns även tillgängligt för intravenös behandling och kan vara indicerat vid svår primär genital herpes eller genital herpes hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Faktaruta 1.

Behandling vid primär genital herpesinfektion:

Aciklovir 200 mg 5 ggr/dag i 5–10 dagar
Valaciklovir 500 mg 2 ggr/dag i 5–10 dagar
Famciklovir 250 mg 3 ggr/dag i 5–10 dagar

Behandling vid recidiverande herpes

Vissa patienter med recidiverande genital herpes har besvärliga utbrott och är i behov av behandling, medan många har mindre uttalade besvär och endast behöver information. Aciklovir, valaciklovir och famciklovir har likartad effekt men skiljer sig avseende antal doseringar per dag och kostnad. Behandling bör initieras tidigt i förloppet vid ett recidiv då endast virusnybildning påverkas och inte läkningsförloppet. Tredagarsbehandling har enligt två studier visat samma effekt som femdagars antiviral terapi, med avseende på tid till läkning, minskad smärta och andel aborterade skov (19,20).

Faktaruta 2.

Behandling vid recidiv av genital herpes:

Aciklovir 200 mg 5 ggr/dag i 3–5 dagar
Valaciklovir 500 mg 2 ggr/dag i 3–5 dagar
Famciklovir 250 mg 2 ggr/dag i 3–5 dagar

Suppressionsbehandling vid recidiverande genital herpes

Hos patienter med frekventa recidiv (≥ 6 skov/år), komplicerade skov eller vid genital herpes hos personer med tillfällig psykisk belastning kan suppressionsbehandling vara indicerad (21). Långtidsbehandling reducerar antal kliniska skov, asymtomatisk virusutsondring (22) och minskar risken för HSV-2 transmission från indexpatient till dennes partner (23). Suppressionsbehandling är dock inte indicerat för att enbart minska virus transmission.

Kondomanvändning har också visat sig ge ett visst skydd mot överföring av virus. Detta är dock bara visat för HSV-2 transmission till kvinnor (24).

Suppressionsbehandling kan ges med aciklovir eller valaciklovir (se faktaruta 3). Famciklovir har inte denna indikation enligt FASS, även om studier finns på sådan behandling. Patienter med täta skov har visat

Faktaruta 3.

Behandling vid suppressionsbehandling:

Aciklovir 400 mg 2 ggr/dag
Valaciklovir 500 mg 1 gång/dag
Valaciklovir 250 mg 2 ggr/dag
Behandlingen bör omprövas efter 6–12 månader

sig ha bättre effekt av dosering 2 gånger/dag oavsett vilket preparat som används (25) och aciklovir är då att föredra ur kostnadssynpunkt. Behandlingsuppehåll bör göras med sex till tolv månaders mellanrum.

Herpetic whitlow

Både HSV-1 och HSV-2 kan ge återkommande smärtsamma blåsbildningar och sår på fingrarna. Besvären kan misstolkas som bakteriell, eller svamputlöst, paronyki och framför allt vid återkommande besvär bör HSV övervägas som agens och prov tas för HSV-isolering/PCR. Få studier finns avseende behandlingseffekt på herpetic whitlow, men antiviral behandling kan förkorta förloppet vid uttalade besvär (26). Lokal antiviral behandling förefaller ej ha någon plats i behandlingen vid detta tillstånd. Herpetic whitlow har visat sig vara relativt vanligt bland vårdpersonal inom t.ex. gynekologi och tandvård (27).

Eczema herpeticum

Vid atopisk dermatit (AD) kan en spridning av HSV ske med eczema herpeticum (Kaposi's varicelliforma eruption) som följd. Orsaken till spridning av HSV är den skadade hudbarriären vid AE och troligen även den påverkade lokala immuniteten i huden (28). Eczema herpeticum kan ses vid både primär och recidiverande HSV-infektion. Blåsbildningarna sprids i den eksematösa huden, oftast till ansikte, hals och bål. Tidigt insatt antiviral behandling är av stor vikt och ges i peroral form, eller vid behov som intravenöst aciklovir (28). I en retrospektiv studie av 100 patienter med eczema herpeticum fann man att huvuddelen av patienterna hade obehandlat AD, vilket talade mot ett samband mellan lokala steroider och utvecklingen av eczema herpeticum (29). Utbredda herpeslesioner i huden kan även ses vid andra hudsjukdomar som påverkar hudbarriären t.ex. Mb Darier och Hailey-Hailey.

Erythema multiforme

Erythema multiforme kan utlösas av en HSV-infektion och har konstaterats ligga bakom en majoritet av fallen av återkommande erythema multiforme (30). Vid täta besvär kan peroral antiviral behandling dämpa besvären (31).

Referenser

1. Ross JD, Smith IW, Elton RA. The epidemiology of herpes simplex types 1 and 2 infection of the genital tract in Edinburgh 1978–91. *Genitourin Med* 1993;69(5):381–3.
2. Lowhagen GB, Tunback P, Andersson K, et al. First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. *Sex Transm Infect* 2000;76(3):179–82.
3. Corey L, Adams HG, Brown ZA, et al. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med* 1983;98(6):958–72.

4. Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, et al. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(19):1432–8.
5. Brown ZA, Selke S, Zeh J, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997;337(8):509–15.
6. Lautenschlager S, Eichmann A. The heterogeneous clinical spectrum of genital herpes urethritis: an underestimated clinical variant of genital herpes in men? *Dermatology* 2001;202(3):211–9.
7. Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, et al. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med* 1987;316(23):1444–9.
8. Apoola A, Radcliffe K, Boothby M, et al. Antiviral treatment of genital herpes. *Int J STD AIDS* 2004;15(7):429–33.
9. Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, et al. Valaciclovir versus aciklovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double blind clinical trial. International Valaciclovir HSV Study Group. *Genitourin Med* 1997;73(2):110–6.
10. Chosidow O, Drouault Y, Leconte-Veyriac F, et al. Famciclovir vs. aciklovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-groups, randomized, double-blind clinical trial. *Br J Dermatol* 2001;144(4):818–24.
11. Fiddian AP, Halsos AM, Kinge BR, et al. Oral aciklovir in the treatment of genital herpes. Preliminary report of a multicenter trial. *Am J Med* 1982;73(1A):335–7.
12. Mindel A, Adler MW, Sutherland S, et al. Intravenous aciklovir in genital herpes. An interim report. *Am J Med* 1982;73(1A):347–50.
13. Bryson YJ, Dillon M, Lovett M, et al. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral aciklovir. A randomized double-blind controlled trial in normal subjects. *N Engl J Med* 1983;308(16):916–21.
14. Reichman RC, Badger GJ, Mertz GJ, et al. Treatment of recurrent genital herpes simplex infections with oral aciklovir. A controlled trial. *Jama* 1984;251(16):2103–7.
15. Corey L, Benedetti JK, Critchlow CW, et al. Double-blind controlled trial of topical aciklovir in genital herpes simplex virus infections. *Am J Med* 1982;73(1A):326–34.
16. Sacks SL, Portnoy J, Lawee D, et al. Clinical course of recurrent genital herpes and treatment with foscarnet cream: results of a Canadian multicenter trial. *J Infect Dis* 1987;155(2):178–86.
17. Patel R, Barton SE, Brown D, et al. European guideline for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 2001;12 (Suppl 3):34–9.
18. Thackray AM, Field HJ. Differential effects of famciclovir and valaciclovir on the pathogenesis of herpes simplex virus in a murine infection model including reactivation from latency. *J Infect Dis* 1996;173(2):291–9.
19. Leone PA, Trotter S, Miller JM. Valaciclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis* 2002;34(7):958–62.
20. Strand A, Patel R, Wulf HC, et al. Aborted genital herpes simplex virus lesions: findings from a randomised controlled trial with valaciclovir. *Sex Transm Infect* 2002;78(6):435–9.
21. Patel R, Tyring S, Strand A, et al. Impact of suppressive antiviral therapy on the health related quality of life of patients with recurrent genital herpes infection. *Sex Transm Infect* 1999;75(6):398–402.
22. Wald A, Corey L, Cone R, et al. Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women. Effect of aciklovir treatment. *J Clin Invest* 1997;99(5):1092–7.
23. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valaciclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004;350(1):11–20.
24. Wald A, Langenberg AG, Link K, et al. Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. *Jama* 2001;285(24):3100–6.
25. Reitano M, Tyring S, Lang W, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. International Valaciclovir HSV Study Group. *J Infect Dis* 1998;178(3):603–10.
26. Szinnai G, Schaad UB, Heininger U. Multiple herpetic whitlow lesions in a 4-year-old girl: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2001;160(9):528–33.
27. Lewis MA. Herpes simplex virus: an occupational hazard in dentistry. *Int Dent J* 2004;54(2):103–11.
28. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, et al. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(4):667–74.
29. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, et al. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2):198–205.
30. Ng PP, Sun YJ, Tan HH, et al. Detection of herpes simplex virus genomic DNA in various subsets of Erythema multiforme by polymerase chain reaction. *Dermatology* 2003;207(4):349–53.
31. Sacks SL. The role of oral aciklovir in the management of genital herpes simplex. 1987;136(7):701–7.

Vattkoppor (varicella) – epidemiologi och profylax

Annika Linde

Varicellazostervirus (VZV) – ett luftburet herpesvirus

Vattkoppsvirus infekterar luftburet genom slemhinnorna. Under den cirka 14 dagar långa inkubationstiden sprids virus först till retikuloendoteliala organ, där det förökas. Genom en sekundär, kraftig viremi når det huden, där infektion av epitelet ger blåsor. Man anses därefter immun mot ny primärinfektion, men speciellt för herpesvirus är bl.a. att virusgenerna vilar utan att proteiner uttrycks (ligger latenta) i olika celler under långa tider. VZV i hudblåsorna tas upp av nervceller, och förs till ganglierna. Där etablerar det latens. Vid olika typer av immunsuppression kan virus vakna och börja replikera. Det uppstår då hudblåsor i försörjningsområdet för den nerv som virus reaktiverats i, bältros eller zoster. Den främsta orsaken till att VZV reaktiveras tycks vara att aktiviteten hos specifika, cytotoxiska T-celler avtar.

En seronegativ person som utsätts för bältrossmitta kan få vattkoppor. Det finns inga bevis för att bältros utvecklas efter VZV-smitta, varken från vattkopps- eller bältrospatienter. Herpesvirus är genetiskt konserverade virus, och VZV-genomet är nästan lika konserverat som människans. Man anser inte att stamvariation skulle kunna utgöra en risk för reinfektion, men det finns regionala variationer hos virus som gör att man kan spåra dess ursprungsregion (1). VZV är en strikt humanpatogen, och det har varit svårt att hitta lämpliga djurmodeller för experimentella studier.

Av de åtta humana herpesvirus som identifierats är VZV det enda som smittar luftburet. Det är ett av de mest smittsamma virus vi känner till, och det kan smitta från ett rum till ett annat. Paradoxalt nog är VZV mycket svårt att odla i cellkultur, och förlorar mycket fort sin replikationsförmåga utanför värden. Det kan inaktiveras med detergens, UV-ljus, värme och oxidanter, men det är naturligtvis svårt att inaktivera virus som svävar i inomhusluft. Det är således nästan omöjligt att hejda varicellasmitta med hygienåtgärder inom en institution eller en familj. När vattkoppsprofylax är nödvändig är man hänvisad till total separation av den sjuke från den som riskerar att smittas, alternativt medicinsk profylax.

Såväl sjukhistoria som antikroppspåvisning underskattar antalet vattkoppsinfekterade

I en nylig studie av tolvåringar i Sverige fann vi att 80 % av dem som enligt föräldrarna inte haft vattkoppor i själva verket hade antikroppar mot vattkoppsvirus som tecken på genomgången infektion. Högst

3 % saknade antikroppar. Vi kombinerade ett par serologiska metoder för att kunna identifiera antikroppar hos alla positiva (2). De flesta allmänt använda metoder underskattar frekvensen seropositiva. Det finns en mycket känslig referensmetod för detektion av antikroppar mot vattkoppsvirus: fluorescensfärgning av membranantigen, FAMA (3). I en nylig, europeisk undersökning som gjordes för att kalibrera metoder visades att den vanligast använda metoden, Enzygnost (en Enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA, från Behring), missade cirka 15 % av positiva prover jämfört med FAMA (ESEN: European Seroepidemiology Network 2). Publicerade studier avseende seropositivitet som använder ELISA underskattar alltså frekvensen antikropspositiva, i olika grad beroende på att även olika ELISA-metoder kan vara mer eller mindre känsliga. Det finns emellertid problem med FAMA. Det är ett komplicerat test, och finns bara uppsatt vid ett fåtal laboratorier i världen. Alla som har antikroppar på låg nivå är vidare inte säkert immuna mot vattkoppsinsjuknande. Speciellt hos personer som vaccinerats kan man hitta en liten mängd antikroppar som visar att personen infekterats av vaccinvirus, men personen är inte säkert immun trots det. För bedömning av immunitet är därför de något okänsligare ELISA-metoderna säkrare än FAMA, och rekommenderas i Sverige.

Om man använder känsliga metoder, finner man att anamnes på en person som haft vattkoppor nästan alltid är förenad med att man hittar antikroppar. Om personen uppger att den inte haft vattkoppor eller att den är osäker är det mer än 75 % som ändå har antikroppar som tecken på exposition (3). Om man behöver veta antikropsstatus hos en person som exponerats för vattkoppor brukar rutinen vara att först ta anamnes, och vid negativitet eller osäkert svar skicka blodprov för antikropsanalys (4). Detta bör gälla gravida och sjukvårdspersonal, speciellt de som arbetar med immunsupprimerade eller prematura barn.

Svenska barn smittas med vattkoppsvirus tidigare nu än förr

I Sverige och Europa är nästan alla vuxna med inhemskt ursprung immuna mot vattkoppor, även om frekvensen verkar något lägre i Sydeuropa än Nordeuropa (5). I andra länder är epidemiologin annorlunda. Detta illustrerades väl i en nylig studie från Saudi-Arabien där sjukvårdspersonal med ursprung i olika länder tillfrågades om de haft vattkoppor eller inte (6: Tabell 1). I en studie från Pakistan anges seroprevalensen hos personer mellan 20 och 30 år vara bara drygt 50 %. Sannolikt är den använda serologiska metoden lite okänslig och den verkliga frek-

Tabell I. Vattkoppsanamnes hos sjukvårdspersonal med olika ursprungsland verksamma i Saudi-Arabien.

Ursprungsland	Antal tillfrågade	% med vattkoppsanamnes
Västländer	361	81
Fjärranöstern	633	78
Sydafrika	138	59
Mellanöstern	802	46

vensen immuna något högre. I kliniska sammanhang i Sverige bör man ändå komma ihåg att personer med ursprung från mera tempererade områden oftare är seronegativa mot VZV än svenskar.

Europeiska och amerikanska studier talar för att barn insjuknar med vattkoppor tidigare nu än för 20 år sedan (5). I en nyligen genomförd svensk studie har vi visat att cirka 50 % av barn som var mellan nio till tolv år 1967–68 hade antikroppar, och att frekvensen ökat till 97 % hos barn som var tolv år 1997 (A Svahn, opublicerade data). Tidig daghemsvistelse kan vara en orsak till denna ökning. Den förändrade epidemiologin kan ha påverkat sjukdomens svårighetsgrad, men detta har inte studerats.

Sjukhusvård och död på grund av vattkoppor

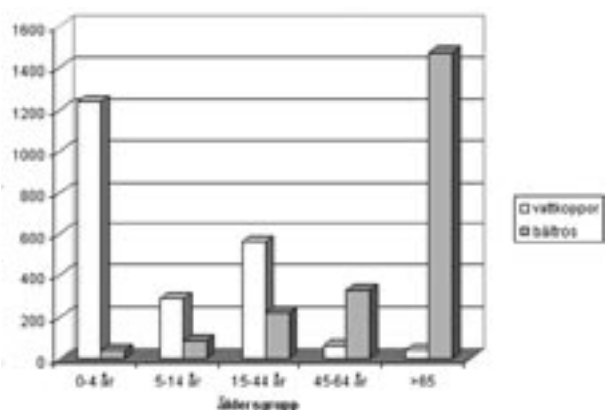
Tyvärr har vi mycket dålig kunskap om såväl de kliniska som ekonomiska konsekvenserna av vattkoppor och bältros i Sverige. Vi har vattkoppsutbrott varje år. I stort sett är alla immuna vid vuxen ålder och VZV-epidemiernas intensitet varierar ganska lite mellan olika år. Därför kan vi räkna med att ungefär en födelsekohort, cirka 100 000 barn, insjuknar årligen. Sjukhusvård för vattkoppor i olika åldersgrupper enligt Socialstyrelsens diagnosregister har publicerats för år 1993 (7). Då registrerades 818 vårddygn. Preliminära data från Socialstyrelsen talar för att vårdbehovet kan ha sjunkit något under det senaste decenniet (Ingrid Uhnöo, pers kommunikation). I en australisk studie registrerades att nästan 2 000 patienter sjukhusvårdades 8 400 dagar med varicella. För 3 726 var vattkoppor huvuddiagnos. I England och Wales registrerades i medeltal 6 600 vårddygn/

år med vattkoppor som huvuddiagnos under en tioårsperiod (8). Australien har ungefär dubbelt så stor befolkning som Sverige, England och Wales har cirka fem gånger Sveriges befolkning. Det verkar således som det vattkoppsinducerade vårdbehovet är relativt likartat i dessa länder och ligger mellan 10–20 dagar/10⁵ invånare.

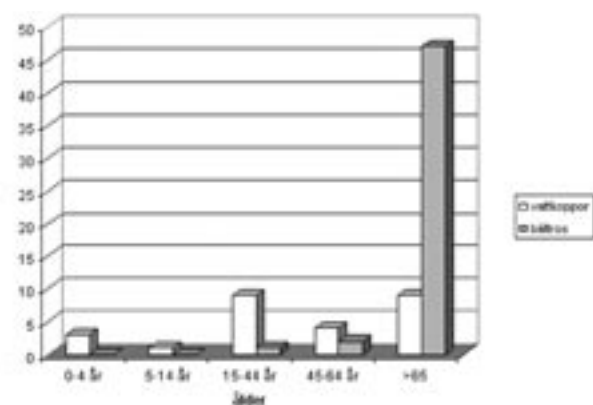
I läroböcker brukar dödligheten anges till 1/10⁵ vattkoppsfall vilket skulle motsvara ungefär ett dödsfall årligen i Sverige. I Australien, med cirka 20 miljoner invånare, registrerades sedan 1980 i medeltal i dödsorsaksregistret tre, fyra till fem dödsfall per år på grund av vattkoppor, men med en sjunkande tendens över åren (9,10). Samma sjunkande tendens har noterats i England och Wales med i genomsnitt 25 döda (0,05/10⁵ personår) per år mellan 1991 och 2000, 18 det sista året. (8). Dödstalen i England är betydligt högre än de i Australien, och orsaken till denna skillnad är inte klar. Den relativa frekvensen av såväl sjukhusvård som död ökar med stigande ålder vid insjuknandet (Figur 1a och b). Möjligen har England en högre andel icke immuna i hög ålder på grund av sin befolkningsstruktur, och därmed högre dödlighet. Med ökat antal vuxna invandrare från länder med låg seroprevalens kan samma sak drabba Sverige, trots att daghemsbarnen infekteras tidigt i livet.

Bältros orsakar mer lidande än vattkoppor

Den årliga incidensen av bältros är ungefär en tredjedel av vattkoppsincidensen, men sjukdomen är betydligt svårare. Frekvensen och svårighetsgraden av vattkoppor och bältros har undersökts för England och Wales i den tidigare relaterade studien (8). Totala



Figur 1a. Antal sjukhusvårdade årligen på grund av vattkoppor respektive bältros i medeltal under 10 år (1991–2000) i England och Wales, efter Brisson 2003 (8).



Figur 1b. Antal döda årligen i vattkoppor och bältros i medeltal under tio år i England och Wales, efter Brisson 2003 (8).

andelen sjukhusvårdade fall var $0,3/10^2$ för vattkoppor och $1,2/10^2$ för bältros. Totala antalet sjukhusvårdade per år var 2 148 för vattkoppor och 2 189 för bältros, men med medelvårdtid på tre respektive tio dagar. Det genomsnittliga antalet dödsfall var 25/år för vattkoppor och 49/år för bältros. För båda gäller att sjukdomarna blir svårare ju äldre man blir. Vid mer än 65 års ålder var antal döda per fall $689/10^5$ för varicella men bara $61/10^5$ för bältros. Det uppskattade antalet bältrosfall i den åldersgruppen var nästan 225 000, medan vattkoppsfallen var 1 300.

Riskgrupper för svår vattkoppsjukdom och bältros

Personer som insjuknar i vattkoppor efter puberteten blir betydligt oftare svårt sjuka än yngre barn (Figur 1). Seronegativa efter puberteten måste betraktas som riskgrupp för svår sjukdom. Detsamma gäller seronegativa, immunsupprimerade individer, prematura barn och barn som smittas *in utero* av mamman precis före partus. Mycket tidig vattkoppsinfektion kan ge risk för tidig och ibland recidiverande bältros, men hos friska barn blir bältrosinfektionen sällan svår. Hög ålder och immunsuppression utgör riskfaktorer för såväl svår bältros som postherpetisk neuralgi.

Indikationer för vattkoppsvaccination

– en kontroversiell fråga

Det finns vattkoppsvaccin tillgängligt sedan 1970-talet (11). Vaccinet består av levande försvagat virus. Barn anses få tillfredsställande immunitet efter en dos, och personer över 13 år efter två doser. Biverkningarna är mycket beskedliga, och består huvudsakligen av rodnad och svullnad vid injektionsstället, utslag och måttlig feber. I det amerikanska rapporteringssystemet har frekvensen allvarliga biverkningar varit cirka $3/10^5$ vaccinationer. Dessa har innefattat encefalit, ataxi, Steven-Johnsons syndrom, erythema multiforme, pneumoni, kramper, neuropati och bältros (12).

I Japan och USA ingår vattkoppsvaccination sedan flera år i det allmänna barnvaccinationsprogrammet. USA införde vaccinationen 1996. Via Center for Disease Control följs programmet noggrant avseende vaccinationsfrekvens, biverkningar och incidens av vattkoppor, och betraktas i alla avseenden som framgångsrikt. Vaccinationstäckningen är nu över 80 % i de områden som monitoreras. Vattkoppsincidensen har minskat med mer än 80 % hos barn under fyra år, men även incidensen i de åldrar som inte getts vaccin har påverkats. Hos vuxna har den minskat från $0,8$ till $0,2/10^5$ och detta talar för att man redan nu har uppnått en viss massimmunitet (13). Förändringar i frekvensen bältros har inte rapporterats, men det är sannolikt för tidigt att se någon påtaglig effekt ännu.

Tyskland rekommenderade allmän barnvaccination mot vattkoppor i juli 2004. Ännu så länge är underlaget för beslutet bristfälligt presenterat (14). Sjukdomens svårighetsgrad och kostnad i Tyskland

har uppskattats med ett underlag om 1 334 fall som sökt slumpvis utvalda läkare. Hos 5,7 % av fallen uppstod komplikationer. Vanligast var bakteriella superinfektioner, följt av neurologiska komplikationer och pneumoni. Man uppskattade sjukvårdsbehovet till 0,1 dag/fall som sökt läkare, och den totala kostnaden för varicella i Tyskland till 150 miljoner Euro. Kostnaden för vaccinationsprogrammet beskrivs inte, men man anser att vaccination är samhällsekonomiskt lönsamt baserat på tidigare studier (15).

Vattkoppsvaccin finns registrerat i Sverige, och kan användas till alla icke-immuna över ett års ålder. I likhet med de flesta länder utanför USA och Japan finns inga officiella rekommendationer för hur vaccinet ska användas. Orsakerna till att många länder inklusive Sverige tvekar inför barnvaccination är många (7). En utbredd uppfattning har varit att vattkoppor är en tillräckligt allvarlig sjukdom att vaccinera mot. Hälsoekonomiskt ger inte vaccination av småbarn någon direkt besparing för sjukvården. Däremot är det en total besparing för samhället om kostnaden för föräldrafrånvaro räknas med (16). Framför allt är det emellertid skyddseffekten på sikt, och därmed påverkan på bältrosfrekvensen som debatteras. Genombrottssjukdom i vuxen ålder hos vaccinerade och en förändring av epidemiologin, så att oimmuniserade inte exponeras som barn ses som en risk. En boosterdos kommer sannolikt att behövas för upprätthållande av immunitet (17). Man kan få bältros av vaccinvirus, men frekvensen är mycket lägre än efter naturlig infektion (11), och ur den synpunkten borde vaccination definitivt vara att föredra. Emellertid har det visats att vattkoppsvaccinationerna booster befolkningens skydd mot bältros, och under en övergångstid misstänker man att bältrosincidensen kommer att öka kraftigt om dessa försvinner (8).

Eftersom VZV är ett latent virus, och även vaccinvirus blir latent är resultatet av vaccination mycket komplext, och en detaljdiskussion ligger utanför detta arbete. Liksom för influensa bör vi dock ha ett riskgruppstänkande när det gäller VZV-vaccination. Trots att officiella rekommendationer saknas i Sverige torde konsensus vara, att laboratorieverifierat icke immuna som riskerar svår sjukdom bör vaccineras. Den största gruppen är friska vuxna, och vaccination av tolvåringar är en möjlighet (2). Redan idag borde man vid mönstring, ungdomsmottagningar, flyktingmottagningar och mödravårdscentraler kunna fråga om besökaren haft vattkoppor, och rekommendera fortsatt utredning och eventuellt vaccination vid negativ anamnes. Speciellt de mottagningar som sköter fertila kvinnor borde vara intresserade av detta, eftersom vattkoppor under graviditet före vecka 20 medför en viss (2–3 %) risk för fosterskada. Risken för svår neonatal infektion är dessutom mycket stor om sjukdomen drabbar modern strax före förlossningen.

Postexpositionsprofylax till personer som riskerar svår sjukdom

Det finns tre möjligheter att förhindra insjuknande hos en exponerad, icke immun person: hyperimmunglobulin (VZIG), antivirala medel eller vaccination. Hyperimmunglobulin prepareras ur plasma från personer med höga antikroppstitrar mot varicella. Doseringen varierar något beroende på vilket preparat man använder, men brukar vara 1–2 mL/10 kg kroppsvikt. Det ska ges inom 96 timmar efter expositionen, och vid korrekt användning anses skyddseffekten mot sjukdom vara 90 % (4). Vid genombrott kan inkubationstiden förlängas åtminstone en vecka. Den viktigaste gruppen att skydda mot VZV är barn vars mödrar insjuknar med vattkoppor från fem dygn före till två dygn efter förlossningen. Dessa behandlas i en separat artikel i denna tidning. Även för andra riskgrupper bör immunglobulin användas i första hand, men eftersom det kan vara svårt att få tag på ersätts det sannolikt alltmer med aciklovirpreparat. Detta sker trots att dokumentationen av skyddseffekt efter aciklovirprofylax är mycket sparsam. I öppna studier har aciklovir givits till exponerade, friska barn. Man gav 40–80 mg/kg peroralt, fördelat på fyra doser under sju dagar. Om profylax gavs under de första sju dagarna efter exposition serokonverterade alla, men 91 % insjuknade med vattkoppor (18,19). När profylaxen påbörjades sju till nio dagar efter exposition kom cirka 80 % av behandlade att serokonvertera utan sjukdom. Immuniteten hos de exponerade, icke sjuka förefaller ha blivit bestående (20). Om det finns mera optimala tidsscheman, preparat eller dosering för profylax med antivirala medel har ännu inte utvärderats.

Även vaccin har givits som postexpositionsprofylax, och i japanska studier från 1970- och 80-talen rapporterades cirka 70 % skyddseffekt mot sjukdom, och 100 % skyddseffekt mot svår sjukdom (11). Ingen av dessa studier genomfördes med något av de i dag licensierade vacciner. I en liten studie med Mercks registrerade vaccin insjuknade 5/10 seronegativa barn som vaccinerats inom tre dagar efter familjexposition (21). Denna typ av profylax verkar mycket osäker att ge till riskpersoner, och VZIG och/eller aciklovir bör ges om profylax verkligen är indicerat.

Sammanfattning

Varicella-zostervirus sprids luftburet. Primärinfektionen orsakar vattkoppor. Virus blir därefter vilande i nervceller. Vid reaktivering ses bältros. Vattkoppsinfektion drabbar i stort sett alla i barndomen, och ungefär hälften av alla personer över 85 år har haft bältros. Frågan om allmän barnvaccination mot vattkoppor är fortfarande kontroversiell, men seronegativa personer som löper risk att få svåra vattkoppor bör vaccineras. En viktig grupp är seronegativa, friska vuxna. Förstahandsval vid postexpositionsprofylax till personer som löper risk för svår sjukdom är varicella-

zoster hyperimmunglobulin. Aciklovir är enklare att tillgå och administrera och används alltmer trots att det i alla avseenden är dåligt studerat.

Referenser

1. Quinlivan M, Hawrami K, Barrett-Muir W, et al. The molecular epidemiology of varicella-zoster virus: Evidence for geographic segregation. *JID* 2002;186:888–94.
2. Parment PA, Svahn A, Rudén U, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a single dose of live attenuated varicella vaccine and a booster dose of measles-mumps-rubella vaccine given concomitantly at 12 years of age. *Scand J Inf Dis* 2003;35:736–42.
3. Gershon AA, Larussa P, Steinberg SP. Varicella-zoster virus. I: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RC, eds. *Manual of clinical microbiology*, volume 2, 8th edition, Washington DC: ASM press 2003:1319–30.
4. Cohen JI, Brunell PA, Straus SE, et al. Recent advances in varicella-zoster virus infection. *Ann Intern Med* 1999;130:922–32.
5. Rentier B, Gershon AA. The Members of the European Working Group on Varicella (EuroVar). Consensus: varicella vaccination of healthy children. A challenge for Europe. *Pediatr Infect Dis* 2004;23:379–89.
6. Almuneef M, Dillon J, Abbas MF, et al. Varicella zoster virus immunity in multinational health care workers of a Saudi Arabian hospital. *Am J Infect Contr* 2003;31:375–81.
7. Linde A, Lindberg A. Skall fler vaccineras mot vattkoppor? Dags att ta ställning! *Läkartidning* 1997;94:1296–301.
8. Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of varicella-zoster virus in England and Wales. *J Med Virol* 2003;70:9–14.
9. MacIntyre CR, Chu CP, Burgess MA. Use of hospitalization and pharmaceutical prescribing data to compare the prevaccination burden of varicella and herpes zoster in Australia. *Epid Infect* 2003;131:675–82.
10. Chant KG, Sullivan EA, Burgess MA, et al. Varicella-zoster virus in Australia. *Australian & New Zealand J Publ Health* 1998;22:413–8.
11. Arvin AM, Gershon AA. Live attenuated varicella vaccine. *Annu Rev Microbiol* 1996;50:59–100.
12. Prevention of Varicella. Updated Recommendations of the Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP) *MMWR* 1999;48:1–5.
13. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000. *JAMA* 2002;287:606–11.
14. Rasch G, Hellenbrand W. Germany adds varicella vaccine to the national vaccination programme. *Eurosurveillance Weekly* 2004;8:(31).
15. Wagenpfeil S, Neiss A, Banz K, et al. Empirical data on the varicella situation in Germany for vaccination decisions. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:425–30.
16. Thiry N, Beutels P, Van Damme P, et al. Economic evaluations of varicella vaccination programmes. A review of the literature. *Pharmaecon* 2003;21:13–38.
17. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, et al. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect* 2000;125:651–69.
18. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatr* 1993;92:219–22.
19. Yoshikawa T, Suga S, Kozawa T, et al. Persistence of protective immunity after postexposure prophylaxis of varicella with oral aciclovir in the family setting. *Arch Dis Child* 1998;78:61–3.
20. Suga S, Yoshikawa T, Ozaki T, et al. Effect of oral aciclovir against primary and secondary viraemia in incubation period of varicella. *Arch Dis Child* 1993;69:639–42.
21. Salzman MB, Garcia CLVN. Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:256–7.

Behandlingseffekt av läkemedel mot vattkoppor och bältros

Elda Sparrelid, Jan Andersson

Bakgrund

Varicellazostervirus (VZV)-infektion är vanligen hos immunkompetenta individer en självbegränsande sjukdom som varar mellan fem och sju dagar. Hos immunsupprimerade individer, oavsett ålder, särskilt vid nedsatt T-cellsfunktion samt hos nyfödda och gravida kan man däremot se allvarliga komplikationer som kan leda till sequelae eller död.

Immunfriska vuxna och äldre tonåringar, särskilt vid sekundärfall, löper högre risk för allvarligare förlopp med komplikationer varav pneumonit är den vanligaste och förekommer i cirka 2,5–4,5 % av fallen. Den vanligaste komplikationen hos barn är sekundära bakteriella infektioner med streptokocker eller stafylokocker, inklusive invasiva sådana. Mindre vanliga komplikationer är hemorrhagiska blåsor, trombocytopeni, pneumoni, hepatit, cerebellit, encefalit och Reyes syndrom. Mortaliteten hos friska barn anges vara cirka 2:100 000, högre hos vuxna 1:1 500.

Behandling med antivirala medel har diskuterats för samtliga dessa grupper. Behandlingsstrategier vid VZV-infektioner hos immundefekta individer, gravida och nyfödda tas upp i andra kapitel.

Behandling av vattkoppor hos immunkompetenta individer

Barn 2–18 år

Beträffande immunfriska barn, finns det tre randomiserade, dubbel-blinda, placebokontrollerade studier avseende effekt av oral aciklovirbehandling (1,2,3).

Behandlingen startades inom 24 timmar efter blåsdebut i alla tre studierna. Samtliga studier kunde visa att antal dagar med feber och antal vesikler minskade i den grupp som behandlades med aciklovir. Däremot kunde man inte visa signifikanta skillnader beträffande tiden under vilken nya blåsor uppkom eller minskning av klåda. Inte heller sågs det några skillnader i komplikationsfrekvens. Feberperioden förkortades med en dag i behandlingsgrupperna men de behandlade barnen kunde, trots detta, inte återgå till skolan tidigare än de som fick placebo. Aciklovir tolererades väl utan biverkningar. Inga skillnader i immunitet mot VZV kunde påvisas mellan grupperna ett år efter studien. Nya data visar att immunitet hos behandlade individer inte skiljer sig från obehandlade efter fem år och att detta gäller även den cellulära immuniteten.

Vuxna

Två randomiserade, dubbel-blinda, placebokontrollerade studier som inkluderar unga vuxna män (soldater) finns. Även i dessa användes aciklovir som gavs oralt (800 mg × 5) under sju respektive fem dagar (4,5).

I bägge studierna såg man en signifikant reduktion av feberdurationen med mellan en till två dagar samt färre antal lesioner och mindre klåda om man startade behandlingen inom 24 timmar. Senare behandlingsstart, även inom 72 timmar från blåsdebut, gav ingen signifikant skillnad. Komplikationsfrekvensen var för låg för att kunna tillåta utvärdering om aciklovir gav en skyddande effekt.

Behandling av bältros hos immunkompetenta individer

Bältros orsakas av reaktivering av latent VZV. Den globala incidensen är tre fall per 1 000 i populationen per år. Incidensen ökar till 10/1 000 vid 80 års ålder. Den klassiska bilden domineras av lokal smärta i drabbat hudområde, kombinerat med ett blåsformigt utslag som efterföljs av viss kvarstående smärtproblematik. Det är vanligt med prodromalsymtom före utslagen i form av lokal smärta, klåda samt trötthet och i enstaka fall subfebrilitet under ett par dygn. Den absolut dominerande komplikationen av bältros är postherpetisk neuralgi (PHN) som definieras som smärta eller svår parestesi kvarstående över tre månader efter bältrosdebut. Ovanliga svåra komplikationer inkluderar sen kontralateral hemipares, sekundär till karotis vaskulit samt myelit och encefalit. Behandling av bältros inkluderar främst reduktion av den akuta smärtan, läkning av hudutslag samt behandling av postherpetisk neuralgi. Smärtan under den akuta sjukdomsfasen förekommer hos cirka 60–90 % av immunkompetenta individer, dock med mycket lägre incidens hos unga (under 20 års ålder) som har mindre än 20 % incidens, medan individer över 80 års ålder i mer än 80 % av fallen har svår akut smärta.

Antiviral terapi

I en serie placebokontrollerade studier visades att aciklovir, givet som 800 mg × 5 under sju till tio dygn inom 72 timmar från blåsdebut, ledde till en signifikant snabbare läkning av hudutslaget, kortare utlösning av virus samt blockering av nya hudutslag. Samtliga studier kunde också påvisa reduktion av den akuta smärtan jämfört med placebo (6,7). Aciklovir blev därför det första effektiva läkemedlet och ledde till en extensiv läkemedelsutveckling med flera nya effektiva antivirala medel inklusive valaciklovir, famciklovir samt deoxyuridin.

Valaciklovir

Valaciklovir är en prodrug till aciklovir med väsentligt förbättrat enteralt upptag. I jämförande studier mellan valaciklovir och aciklovir på 1 140 patienter över 50 års ålder visade valaciklovir (1000 mg tre gånger dagligen i sju dagar) snabbare utläkning av

bältrosassocierad smärta samt reduktion av nya blåsor respektive utläkning av hudutslag, jämfört med aciklovir (8). En japansk studie mellan aciklovir och valaciklovir gav likartad effekt, men också en signifikant kortare duration på nya hudutslag, jämfört med aciklovir. Medeldurationen av bältrosassocierad smärta var 58 dagar för valaciklovirgruppen jämfört med 86 dagar för aciklovirbehandlade patienter. Dessa data indikerar att valaciklovir endast behöver ges i 3-dosförfarande, och att det sannolikt har en något bättre antiviral effekt vid bältros jämfört med aciklovir. För både valaciklovir och aciklovir gäller att läkemedlet måste ges inom 72 timmar från blåsdebut för att ha en effekt på de akuta symtomen på bältros (8,9). Läkemedlet skall doseras efter njurfunktion.

Famciklovir

Famciklovir, givet som 500 mg eller 750 mg tre gånger dagligen, har jämförbara kliniska effekter med valaciklovir (10,11). Famciklovir ger en ytterligare reduktion av bältrosassocierad smärta, jämfört med aciklovir, i likhet med valaciklovir. Den biologiska effekten av 1-dos, 2-dos och 3-dosförfarande av famciklovir är jämförbar. Krustabildning av samtliga vesikler uppnåddes efter samma tidsrymd för samtliga armar i denna studie. Det fanns heller ingen skillnad på effekten av den akuta bältrossmärtan mellan grupperna. Den biologiskt aktiva trifosforylerande formen av famciklovir har en intracellulär halveringstid av sju timmar, jämfört med en timme för aciklovirtrifosfat, vilket kan vara en förklaring till varför singeldosförfarande fungerar med famciklovir.

Steroidterapi vid bältros

Det finns två placebokontrollerade studier med tillägg av kortikosteroider till antiviral terapi i akut bältros. Hos äldre patienter finns data som talar för att den akuta smärtan reduceras vid samtidig steroid- och aciklovirterapi. Studieupplägget innebar prednisolon 40 mg dagligen med gradvis uttrappning under 21 dygn. Med tanke på biverkansprofil av steroider föreligger inte en allmän indikation för användning av steroider vid okomplicerad akut bältros (12).

Postherpetisk neuralgi

Det statistiska underlaget för att tidigt insatt antiviral terapi påverkar incidensen av postherpetisk neuralgi (smärta kvarstående >3 månader efter sjukdomsdebut) är otillräckligt för att sådana konklusioner skall kunna dras. Risken att utveckla postherpetisk neuralgi ökar dramatiskt hos äldre individer, där en brytpunkt kan skönjas vid cirka 60 års ålder. Tre huvudfaktorer kan urskiljas som predisponerar för postherpetisk neuralgi: 1) ökande ålder, 2) förekomst av prodromaler före klinisk sjukdom, 3) svårighetsgraden av den akuta bältrossmärtan. Vid olika epidemiologiska studier förekommer postherpetisk neuralgi i 1–15 % av den totala bältrospopulationen. Incidensen är klart ökad efter 60 års ålder så att 15–20 % av patienter med bältros löper risk för någon form av postherpetisk

neuralgi. Smärtproblematiken vid bältros kan indelas i 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 som definieras som smärta kvarstående över tre månader efter sjukdomsdebut. Denna smärta kan vara brännande paroxysmal, spontan eller beröringsutlöst allodyni redan vid milda eller normala yttre stimuli som antingen är dynamiska eller statiska, samt en allmän hyperalgesi i drabbad hudregion. Tillståndet kan vara i årtal.

Nortriptylin samt amitriptylin

Amitriptylin är det mest beprövade läkemedlet att behandla och förebygga postherpetisk neuralgi. Det finns inga placebokontrollerade studier som visar att profylaktisk amitriptylin reducerar risken för postherpetisk neuralgi, även om det finns indirekta indicier i retrospektiva studier. Flera placebokontrollerade studier visar att tricykliska antidepressiva medel dock signifikant minskar smärtans intensitet och duration vid uppkommen postherpetisk neuralgi. På grund av tricykliska antidepressivas kardiotoxicitet och biverkningar i form av muntorrhet, förstoppning, svettning, yrsel och påverkan på syn, som kan drabba mellan 20–30 % av de behandlade patienterna, skall man vara särskilt försiktig när man behandlar patienter äldre än 70 år med dessa läkemedel. I jämförbara studier har nortriptylin visat sig ha ungefär hälften så många biverkningar som amitriptylin, medan effekt på postherpetisk neuralgi är jämförbar (13). Både nortriptylin och amitriptylin bör ges med initiala låga doseringar, 10–25 mg, till natten och därefter gradvis titrerad med en ökning av 25 mg/dosökning tills biologisk effekt uppnås. Maximal dos är 150 mg/dygn. På grund av kardiotoxicitet rekommenderas EKG-kontroller både vid insättning samt vid högdosförfarande av dessa läkemedel.

Gabapentin

Gabapentin är ett antiepileptikum som är godkänt för behandling av postherpetisk neuralgi. I två placebokontrollerade studier har det visats reducera duration och intensitet av postherpetisk neuralgi. Gabapentin bör ges med initialt låga doser, 100–300 mg som singeldos kvällstid eller 100 mg × 3 dagligen optimerat med 100 mg × 3/dag dosökning efter biverkningsprofil (14,15). Maximal dygnsdos av gabapentin är 1800–3600 mg.

Opioidanalgetika

Två dubbel-blinda placebokontrollerade studier med användning av oxikodon, titrerat till max 60 mg/dag, har visat statistiskt signifikant effekt på både smärta och allmäntillstånd samt allodyni (16). Morfin titrerat till en maximal dos av 240 mg per dag, har också visat motsvarande statistiskt signifikanta effekter både på smärta och på kvalitén av sömn, men inte på fysiskt allmämbefinnande.

Referenser

1. Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1539–44.
2. Balfour HH, Kelly JM, Suarez, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr* 1990;116:633–9.
3. Balfour HH, Rotbart HA, Feldman S, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. *J Pediatr* 1992;120:627–33.
4. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, et al. Treatment of adult varicella with oral acyclovir: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992;117:358–63.
5. Andreoni M, Canfarini M, Grint PC, et al. A double blind, placebo controlled trial of efficacy and safety of oral acyclovir (Zovirax) in the treatment of chickenpox in adults. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1992;14(1):63–9.
6. Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, et al. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 1996;22(2):341–7.
7. Wood MJ, Shukla S, Fiddian AP, et al. Treatment of acute herpes zoster. Effect of early (<48 h) versus late (48–72 h) therapy with acyclovir and valaciclovir on prolonged pain. *J Infect Dis* 1998;178(Suppl 1):81–4.
8. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(7):1546–53.
9. Beutner KR. Valaciclovir: a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties, and clinical efficacy. *Antiviral Res* 1995;28(4):281–90.
10. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. *Ann Intern Med* 1995;123(2):89–96.
11. Shafran SD, Tyring, SK, Ashton, R, et al. Once, twice, or three times daily famciclovir compared with aciclovir for the oral treatment of herpes zoster in immunocompetent adults: a randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *J Clin Virol* 2004;29:248–53.
12. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, et al. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994;330(13):896–900.
13. Max MB. Thirteen consecutive well-designed randomized trials show that antidepressants reduce pain in diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Pain Forum* 1995;4:248–53.
14. Rowbotham MC, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for the treatment postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1837–42.
15. Dworkin RH and Schmader KE. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis* 2003;36:877–82.
16. Rice ASC, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. Postherpetic Neuralgia Study Group. *Pain* 2001;94:215–24.

Herpes simplex- och zosterinfektioner hos immunosupprimerade patienter – behandlingsstrategier

Per Ljungman

Bakgrund

Herpesvirusinfektioner inklusive herpes simplex (HSV) och varicella zostervirus (VZV) orsakar svåra infektioner hos immunosupprimerade patienter. Detta gäller såväl primära som reaktiverade infektioner. Känsligheten för primärinfektioner med VZV-virus är beroende på närvaron av specifika antikroppar medan antikropparnas betydelse för känsligheten för primära HSV-infektioner är liten. Svårighetsgraden av primära infektioner med såväl HSV som VZV är beroende dels av kapaciteten hos immunsystemet att utveckla ett specifikt immunsvår men också på andra funktioner inom immunsystemet framför allt NK-cellsfunktionen. Risken att utveckla svåra infektioner efter virusreakivering beror i första hand på specifika T-celler. Detta gör att många olika grupper av immunosupprimerade patienter är känsliga för att utveckla svåra primära infektioner med dessa virus men svåra reaktiverade infektioner uppkommer framför allt hos transplantationspatienter och andra patienter med nedsatt T-cellsimmunitet t.ex. patienter med utvecklad AIDS och vissa grupper av patienter med akut leukemi och lymfom.

Herpes simplexinfektioner

HSV kan orsaka disseminerade och dödliga infektioner hos gravt immunosupprimerade patienter. Risken och likaså de kliniska manifestationerna varierar hos olika patientgrupper. HSV-pneumoni är t.ex. en svår komplikation till lungtransplantation och allogen hematopoietisk stamcellstransplantation (SCT) medan HSV-hepatit och enterit är vanligare efter lever-, njurtransplantation och allogen SCT. Många andra patogener t.ex. VZV, cytomegalovirus (CMV), och adenovirus kan ge liknande kliniska bilder varför riktade diagnostiska åtgärder är nödvändiga. HSV har varit ett stort kliniskt problem hos HIV-infekterade patienter med långdragna och besvärande hud- och slemhinneinfektioner och en hög risk för utveckling av aciklovirresistenta stammar. Risken för HSV-infektion är beroende av antalet CD4+ T-celler. Efter införandet av HAART har dock problemet minskat betydligt i omfattning.

Behandling av HSV-infektioner

En grundregel är att HSV-infektioner skall behandlas hos gravt immunosupprimerade patienter. Detta gäller såväl HSV-1 som HSV-2. Det gäller speciellt hos patienter under pågående cytotoxisk kemoterapi, organtransplantationspatienter tidigt efter transplantation och efter rejektionsbehandling samt SCT-patienter såväl tidigt efter transplantation som vid behandling av graft-versus-host sjukdom (GVHD). Hos patienter med lägre intensitet av immunosuppression får individuell behandling göras beroende på typ av immunosuppression och symtomatologin av infektionen.

Standardbehandling är aciklovir antingen givet intravenöst ($250 \text{ mg/m}^2 \times 3$ eller $5 \text{ mg/kg} \times 3$) eller peroralt ($200 \text{ mg} \times 5$). Bägge administrationsformerna har visats i randomiserade studier vara effektiva för behandling av hud- och slemhinneinfektioner (1,2). Intravenös behandling med högre dos av aciklovir ($10 \text{ mg/kg} \times 3$: $500 \text{ mg/m}^2 \times 3$) har använts för disseminerade och visceral infektioner (3–5).

Ingen kontrollerad studie har genomförts med valaciklovir eller famciklovir för behandling av HSV-infektion hos neutropena eller transplantationspatienter. I en studie av HIV-patienter jämfördes famciklovir $500 \text{ mg} \times 2$ med aciklovir $400 \text{ mg} \times 5$ och resultaten var jämförbara (6). En randomiserad studie jämförande aciklovir $200 \text{ mg} \times 5$ med valaciklovir $1 \text{ g} \times 2$ genomfördes hos HIV-patienter som inte behandlats med HAART och resultatet var att drogerna var jämförbart effektiva (7).

Profylax

Profylax har använts framför allt hos SCT-patienter med en hög risk för HSV-reakivering. De flesta studier har genomförts med aciklovir i varierande doser, administrationsätt och duration. Aciklovirprofylax minskar risken för HSV-associerad morbiditet och mortalitet tidigt efter transplantationen samt att risken för utveckling av resistent stammar minskar (8–13). I en studie inkluderande patienter med akut leukemi rapporterades att aciklovirprofylax också minskade risken för bakteremi sannolikt genom att minska risken för slemhinnelesioner och därmed ingångsportar för bakteriella infektioner (14). De ursprungliga studierna genomfördes med intravenöst givet aciklovir ($5 \text{ mg/kg} \times 3$: $250 \text{ mg/m}^2 \times 3$) men sedan dess har majoriteten av genomförda studier gjorts med peroralt givet aciklovir i varierande doser vanligtvis $200 \text{ mg} \times 4$ eller $400 \text{ mg} \times 3$. Behandlingstiden har också varierat mellan olika studier från endast under neutropen fas alltså i cirka tre till fyra veckor till sex månader. Samtliga dessa studier visar på en hög effektivitet av given profylax med endast enstaka infektionsgenombrott men att reaktiveringar inte sällan sker snabbt efter att profylaxen avslutas (13). Därför rekommenderas vanligen att ge profylax till dess immunsystemet förväntas ha kapacitet att kontrollera HSV-infektioner och den tiden varierar från patientgrupp till patientgrupp.

Endast ett fåtal kontrollerade studier har gjorts med valaciklovir och famciklovir. Valaciklovir ger jämförbar exposition av aciklovir med intravenöst tillfört aciklovir hos neutropena patienter (15). I en randomiserad, trearmad studie inkluderande totalt 151 patienter med neutropeni jämfördes aciklovir $400 \text{ mg} \times 3$ med valaciklovir $500 \text{ mg} \times 2$ och valaciklovir $250 \text{ mg} \times 2$. Riskerna för HSV-infektion och biverkningar var jämförbara mellan de tre armarna (16). Ingen kontrollerad studie har utförts med famciklovir hos neutropena eller transplanterade patienter. I en studie hos HIV-patienter som inte behandlats med HAART jämfördes aciklovir $400 \text{ mg} \times 2$ med valaciklovir $500 \text{ mg} \times 2$ och valaciklovir $1 \text{ g} \times 1$ och resultaten var jämförbara mellan aciklovir och valaciklovir $500 \text{ mg} \times 2$ (7). Däremot var valaciklovir givet en gång/dag sämre än valaciklovir $500 \text{ mg} \times 2$.

Aciklovirresistent HSV-infektion

Trots att aciklovir använts i mer än 20 år är risken för resistensutveckling hos de flesta grupper av immunosupprimerade patienter relativt låg. Hos de mest immunosupprimerade patienterna såsom allogena SCT-patienter har dock frekvensen under senare år rapporterats vara upp till 10 % (17). Virulensen hos dessa stammar verkar vara lägre än hos aciklovirkänsliga stammar även om fatalt förlöpande infektioner har beskrivits. De flesta aciklovirresistenta stammar har mutationer i tymidinkinaset som katalyserar det första fosforyleringssteget i aktiveringen av aciklovir. Detta innebär att dessa stammar vanligtvis är resistent också mot valaciklovir, famciklovir och ganciklovir. Foskarnet är den oftast använda behandlingen mot dessa stammar (18–20). Enstaka stammar resistent mot såväl aciklovir som foskarnet har isolerats och då har cidofovir använts (21–22).

Varicella zosterinfektioner

Behandling av primärinfektion – vattkoppor

Obehandlade primärinfektioner med VZV har en hög mortalitet hos såväl akut leukemi som transplantationspatienter. Baserat på epidemiologin av VZV så är risken för primärinfektion störst hos barn. Studier publicerade innan antiviral behandling fanns tillgänglig rapporterade en dödlighet av upp till 20 % hos immunosupprimerade barn. Behandling med intravenöst aciklovir ($10 \text{ mg/kg} \times 3$ till vuxna och barn >12 år; $500 \text{ mg/m}^2 \times 3$ till barn under 12 år) har dramatiskt förbättrat prognosen och varicella måste därför alltid behandlas med antivirala medel hos immunosupprimerade patienter. Intravenös behandling bör ges i sju till tio dagar och därefter kan övergång till peroral behandling övervägas (23–25). Vattkoppor är dock fortfarande en potentiellt livshotande infektion även med idag tillgänglig antiviral behandling och profylax skall därför övervägas hos seronegativa individer (26–27).

Behandling av reaktiverad infektion – bältros: herpes zoster

Bältros är en komplikation som varierar i frekvens hos olika grupper av immunsupprimerade patienter. Den högsta frekvensen ses hos SCT-patienter med upp till 40 % som utvecklar bältros. Frekvensen hos organtransplanterade patienter varierar mellan 3–20 % beroende på typ av transplantation och typ av immunosuppression. Frekvenserna hos andra grupper av patienter är sämre studerade men varierar med all sannolikhet beroende på typ av given behandling. Disseminerad infektion uppkommer hos 15–30 % av transplantationspatienter med bältros. Denna kan bestå av spridda hudförändringar liknande vattkoppor men också av visceral spridning med hepatit, pneumoni och buksmärter. Visceral zoster kan uppstå utan föregående hudutslag och har en hög dödlighet eftersom den ofta är svår att diagnostisera.

I princip skall bältrosen hos immunsupprimerade patienter behandlas med antivirala medel. Undantag kan vara patienter med lågradig immunosuppression som kommer sent till diagnos och där bältros i princip är läkt. Antiviral behandling har två mål, dels att minska risken för komplikationer inklusive visceral spridning och dels att snabba upp läkningen och minska risken för lokala komplikationer. Intravenöst givet aciklovir minskar risken för komplikationer och förkortar virusutsöndringar och snabbar upp läkningen (28–29). Eftersom bältros ofta uppkommer vid en tid när patienterna inte vårdas på sjukhus skulle peroral behandling vara att praktiskt föredra. En enda randomiserad jämförande studie har genomförts som inkluderade 27 allogena SCT-patienter och denna studie visade ingen skillnad i läkningsfrekvens mellan peroralt aciklovir 800 mg x 5 och intravenöst aciklovir 10 mg/kg x 3 (30). Den praktiska erfarenheten har sedan visat att hos de flesta patienter med lokal bältros och måttlig grad av immunosuppression är peroralt aciklovir en effektiv terapi med låg komplikationsfrekvens. En randomiserad studie i en grupp av patienter med olika former av immunosuppression jämförde peroralt aciklovir 800 mg x 5 och famciklovir 500 mg x 3 visade en låg komplikationsfrekvens och ingen skillnad mellan de två studiearmarna (31). Ingen kontrollerad studie har genomförts med valaciklovir men en omfattande klinisk erfarenhet finns som stödjer att även valaciklovir är effektivt för behandling av bältros hos immunsupprimerade patienter.

Profylax mot primärinfektion

Den viktigaste profylaxen mot primärinfektion är att vara medveten om patientens serologiska status. Om det inte finns en säker anamnes på genomgången vattkoppsinfektion bör immunitetstestning göras. Hos patienter som är seronegativa mot varicella kan antingen profylax före eller efter exposition ges. Profylax före exposition innebär vaccination med levande, försvagat varicellavirus. Ett flertal studier har ge-

nomförts hos barn med leukemi i remission och hos patienter som skall genomgå organtransplantation som visar att vaccination är säker och effektiv och kan ge ett långvarigt skydd (32–36). Det finns en risk för uppkomst av spridd infektion också med vaccinviruset och det är därför viktigt att det ges med noggrann följsamhet till rekommendationerna (37–38).

Profylax efter exponering för varicellasmitta kan ske antingen med varicella zoster Immunglobulin (VZIG) eller med antivirala medel. VZIG kan reducera svårighetsgraden hos immunsupprimerade barn med vattkoppor och minska risken för spridd infektion. VZIG måste dock ges inom 96 timmar från exponering för smitta. Alternativet är profylax med antivirala medel (aciklovir, valaciklovir, famciklovir). Ingen kontrollerad studie har genomförts men klinisk erfarenhet föreligger som stödjer denna strategi (39).

Profylax mot bältros

Kontrollerade studier av antiviral profylax med peroralt aciklovir givet under upp till sex månader hos SCT-patienter har visat att risken för bältros är låg under den tid profylax pågår (30). Efter avslutad profylax verkar risken återkomma men då är oftast patienterna mindre immunsupprimerade och har därmed en lägre risk för spridda infektioner. Vaccination med inaktiverat varicellavaccin har också visats minska risken för bältros men detta vaccin finns inte kommersiellt tillgängligt (40).

Referenser

1. Meyers JD, Wade JC, Mitchell CD, et al. Multicenter collaborative trial of intravenous aciklovir for treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infection in the immunocompromised host. *Am J Med* 1982;73(1A):229–35.
2. Shepp DH, Newton BA, Dandliker PS, et al. Oral aciklovir therapy for mucocutaneous herpes simplex virus infections in immunocompromised marrow transplant recipients. *Ann Intern Med* 1985;102(6):783–5.
3. Chase RA, Pottage JC Jr, Haber MH, et al. Herpes simplex viral hepatitis in adults: two case reports and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1987;9(2):329–33.
4. Kusne S, Schwartz M, Breinig MK, et al. Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. *J Infect Dis* 1991;163(5):1001–7.
5. Gabel H, Flamholz L, Ahlfors K. Herpes simplex virus hepatitis in a renal transplant recipient: successful treatment with aciklovir. *Scand J Infect Dis* 1988;20(4):435–8.
6. Romanowski B, Aoki FY, Martel AY, et al. Efficacy and safety of famciklovir for treating mucocutaneous herpes simplex infection in HIV-infected individuals. Collaborative Famciklovir HIV Study Group. *Aids* 2000;14(9):1211–7.
7. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, et al. Valaciklovir versus aciklovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002;13(1):12–21.
8. Wade JC, Newton B, Flournoy N, et al. Oral aciklovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1984;100(6):823–8.
9. Gluckman E, Lotsberg J, Devergie A, et al. Prophylaxis of herpes infections after bone-marrow transplantation by oral aciklovir. *Lancet* 1983;2(8352):706–8.
10. Hann IM, Prentice HG, Blacklock HA, et al. Aciklovir prophylaxis against herpes virus infections in severely immunocompromised patients: randomised double blind trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6389):384–8.

11. Seale L, Jones CJ, Kathpalia S, et al. Prevention of herpesvirus infections in renal allograft recipients by low-dose oral aciklovir. *Jama* 1985;254(24):3435–8.
12. Ljungman P, Wilczek H, Gahrton G, et al. Long-term aciklovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients and lymphocyte proliferation responses to herpes virus antigens in vitro. *Bone Marrow Transplant* 1986;1(2):185–92.
13. Ambinder RF, Burns WH, Lietman PS, et al. Prophylaxis: a strategy to minimize antiviral resistance. *Lancet* 1984;1(8387):1154–5.
14. Lönnqvist B, Palmblad J, Ljungman P, et al. Oral aciklovir as prophylaxis for bacterial infections during induction therapy for acute leukaemia in adults. *The Leukemia Group of Middle Sweden. Support Care Cancer* 1993;1(3):139–44.
15. Höglund M, Ljungman P, Weller S. Comparable aciklovir exposures produced by oral valaciklovir and intravenous aciklovir in immunocompromised cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(6):855–61.
16. Dignani MC, Mykietiuik A, Michelet M, et al. Valaciklovir prophylaxis for the prevention of Herpes simplex virus reactivation in recipients of progenitor cells transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(3):263–7.
17. Danve-Szatanek C, Aymard M, Thouvenot D, et al. Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up. *J Clin Microbiol* 2004;42(1):242–9.
18. Safrin S, Assaykeen T, Follansbee S, et al. Foscarnet therapy for aciklovir-resistant mucocutaneous herpes simplex virus infection in 26 AIDS patients: preliminary data. *J Infect Dis* 1990;161(6):1078–84.
19. Verdonck LF, Cornelissen JJ, Smit J, et al. Successful foscarnet therapy for aciklovir-resistant mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a recipient of allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993;11(2):177–9.
20. Naik HR, Siddique N, Chandrasekar PH. Foscarnet therapy for aciklovir-resistant herpes simplex virus 1 infection in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995;21(6):1514–5.
21. LoPresti AE, Levine JF, Munk GB, et al. Successful treatment of an aciklovir- and foscarnet-resistant herpes simplex virus type 1 lesion with intravenous cidofovir. *Clin Infect Dis* 1998;26(2):512–3.
22. Snoeck R, Andrei G, Gerard M, et al. Successful treatment of progressive mucocutaneous infection due to aciklovir and foscarnet-resistant herpes simplex virus with (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine (HPMPC). *Clin Infect Dis* 1994;18(4):570–8.
23. Balfour H, et al. Aciklovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *Pediatric pharmacology and therapeutics* 1990;116:633–639.
24. Prober CG, Kirk LE, Keeney RE. Aciklovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children—a collaborative study. *J Pediatr* 1982;101(4):622–5.
25. Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987;80(4):465–72.
26. Ho CM, Khuzaiah R, Yasmin AM. Varicella in children with haematological malignancy—outcome of treatment and prevention. *Med J Malaysia* 1994;49(1):29–35.
27. Pandya A, Wasfy S, Hebert D, et al. Varicella-zoster infection in pediatric solid-organ transplant recipients: a hospital-based study in the prevaricella vaccine era. *Pediatr Transplant* 2001;5(3):153–9.
28. Balfour HH Jr, Bean B, Laskin OL, et al. Aciklovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1983;308(24):1448–53.
29. Meyers JD. Treatment of herpesvirus infections in the immunocompromised host. *Scand J Infect Dis Suppl* 1985;47:128–36.
30. Ljungman P, Lönnqvist B, Ringdén O, et al. A randomized trial of oral versus intravenous aciklovir for treatment of herpes zoster in bone marrow transplant recipients. *Nordic Bone Marrow Transplant Group. Bone Marrow Transplant* 1989;4(6):613–5.
31. Tyring S, Belanger R, Bezwoda W, et al. A randomized, double-blind trial of famciclovir versus aciklovir for the treatment of localized dermatomal herpes zoster in immunocompromised patients. *Cancer Invest* 2001;19(1):13–22.
32. Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L, et al. Live attenuated varicella vaccine. Efficacy for children with leukemia in remission. *Jama* 1984;252(3):355–62.
33. Sato Y, Miyano T, Kawachi K, et al. Use of live varicella vaccine in children with acute leukemia and malignant lymphoma. *Biken J* 1984;27(2-3):111–3.
34. Gershon AA, Steinberg SP. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *N Engl J Med* 1989;320(14):892–7.
35. Broyer M, Boudailliez B. Varicella vaccine in children with chronic renal insufficiency. *Postgrad Med J* 1985;61 Suppl 4:103–6.
36. Broyer M, Tete MJ, Guest G, et al. Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination. *Pediatrics* 1997;99(1):35–9.
37. Brunell PA, Geiser CF, Novelli V, et al. Varicella-like illness caused by live varicella vaccine in children with acute lymphocytic leukemia. *Pediatrics* 1987;79(6):922–7.
38. Ihara T, Kamiya H, Torigoe S, et al. Viremic phase in a leukemic child after live varicella vaccination. *Pediatrics* 1992;89(1):147–9.
39. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral aciklovir. *Pediatrics* 1993;92(2):219–22.
40. Hata A, Asanuma H, Rinki M, et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med* 2002;347(1):26–34.

Herpes simplexmeningit

Elisabeth Aurelius

Herpes simplex virus typ 2 (HSV-2) orsakar vanligen lesioner i hud och slemhinnor genitalt eller lumbosakralt men kan också inducera ett brett spektrum av neurologiska sjukdomsbilder med eller utan föregående eller samtidiga hudsymtom (1).

HSV-2 är en vanlig orsak till serös meningit

Den vanligaste neurologiska HSV-2 manifestationen bland vuxna immunkompetenta individer är aseptisk meningit, ibland med övergående mild/måttlig encefalit och/eller myeloradikulit. Med klinisk uppmärksamhet på diagnosen och konsekvent tillämpning av etiologisk diagnostik med moderna metoder ökar den kända andelen av aseptiska meningiter som är orsakad av HSV-2. I en nyligen genomförd svensk studie diagnostiserades HSV-2 meningit i nära 20 % av alla serösa meningiter (Larsson K, et al. opublikerad data). I en brittisk studie var HSV-2 meningit den vanligaste orsaken till serös meningit bland unga vuxna kvinnor (2). HSV-2 är den dominerande orsaken till recidiverande serös meningit (3).

Avsevärd neurologisk sjuklighet i efterförloppet, recidiv

Vid den primära meningiten finns inte sällan påtagliga och relativt långdragna akuta symtom (en till två veckor) med feber, huvudvärk och många gånger associerade neurologiska symtom såsom blåspares. Efter primärinfektionen är risken avsevärd (>30 %) för återkommande neurologiska symtom, nya episoder av aseptisk meningit eller myeloradikulit och också attacker av huvudvärk och mindre distinkta neurologiska symtom (4,5). Recidivattackerna varierar i intensitet men går oftast med lindrigare och kortvarigare symtom.

Diagnos

Diagnosen verifieras med detektion av HSV-2 DNA i likvor med PCR, som har mycket hög sensitivitet vid primär infektion men lägre vid recidivmeningit (3). Då har man å andra sidan hjälp av anamnesen – tidigare genital herpes – tidigare serös meningit och stöd av påvisning av HSV-2 antikroppar i serum, som tecken på tidigare genomgången HSV-2 infektion.

Behandling

Tidigare erfarenheter; kontrollerade studier saknas

Förloppet vid akut herpes simplex meningit är självbegränsande och den enskilda meningitattacken läker utan specifik behandling. Antiviral behandling av HSV-2 meningit har dokumenterats sedan 1980-talet men kontrollerade studier saknas.

Primär meningit

I ett antal fall rapporteras intravenös aciklovirbehandling vid meningit i anslutning till primär genital herpes där aciklovir (ACV) antas ha förkortat symptomdurationen. Behandling av meningit utan mukokutana symtom beskrivs i enstaka rapporter. I ett fall beskrivs ACV-behandling hos en immunkompetent kvinna med kronisk meningit där steroider och ACV gavs med prompt klinisk och laboratoriemässig effekt efter fem veckors sjukdomstid (6–11). Det är inte känt hur antiviral behandling i akut skede inverkar på långtidsförloppet.

Recidivmeningit

Sannolik effekt av intermitterande behandling eller kontinuerlig suppression med ACV beskrevs hos tre patienter med recidiverande meningitattacker, även om författarna understryker att resultaten bör tolkas med hänsyn till olikförmigheten i administrationssätt, avsaknad av kontroller och det låga patientantalet. Samtliga tre patienter med tidigare frekventa meningitrecidiv var recidivfria under kontinuerlig ACV-suppression. Hos en patient försvann också den neuropati hon lidit av sedan fem år och hon upplevde färre attacker med huvudvärk än tidigare (7). I en annan rapport beskrivs tre patienter med recidiverande meningiter associerade med genital herpes där ACV-suppression synbarligen minskade eller förhindrade recidiv (9).

Handläggning och antiviral terapi vid HSV-2 meningit

Patienter med HSV-2 meningit och/eller myeloradikulit bör identifieras med noggrann anamnes och undersökning (tidigare/pågående blåsor? tidigare aseptisk meningit? associerade neurologiska symtom, blåspares?) samt specifik virusdiagnostik för att möjliggöra adekvat rådgivning, information om prognos och ge underlag för beslut om antiviral behandling eller profylax.

I analogi med rekommendationen vid primär genital herpes, förefaller antiviral intervention berättigad vid primärinfektion, med tanke på den ofta långa symptomdurationen utan behandling. Vid svåra symtom och illamående eller kräkningar kan intravenös aciklovir (5 mg/kg × 3) ges men för övrigt kan peroral terapi användas. Valaciklovir 1 g × 3 torde resultera i erforderliga likvorkoncentrationer för anti-HSV-effekt (12).

Behandling av recidivmeningit avgörs i samråd med patienten. Recidivmeningit kan, med kännedom om tidiga symtom, behandlas prompt och sannolikt förkorta symptomdurationen. Då förloppet oftast är lindrigare än vid primär meningit kan man komma fram till att avstå från behandling.

Patienter med frekventa recidiv har sannolikt snarare nytta av en tids kontinuerlig profylax med antivirala medel som aciklovir, valaciklovir eller famciklovir. Patientens herpesanamnes bör penetreras noggrant i avsikt att söka identifiera mönster i förloppet, möjliga utlösande faktorer och tidsperioder med ökad risk för genombrott. När antiviral suppressionsbehandling bedöms nödvändig bör dosen titreras individuellt med målet att nå minsta effektiva dosering för att undvika symtomgenombrott. Patienterna bör följas kliniskt och laboratoriemässigt med blodprovsanalys avseende potentiella biverkningar och uppehåll göras för att utvärdera möjligheten att avbryta behandlingen.

En prospektiv svensk multicenterstudie pågår för att söka fastställa hela neurologiska spektrum och recidivfrekvensen efter HSV-2 meningit och betydelsen av långtidssuppressionsbehandling.

Referenser

1. Sasadeusz JJ, Sacks SL. Herpes latency, meningitis, radiculomyelopathy and disseminated infection. *Genitourin Med* 1994;70(6):369–377.
2. Read SJ, Kurtz JB. Laboratory diagnosis of common viral infections of the central nervous system by using a single multiplex PCR screening assay. *J Clin Microbiol* 1999;37(5):1352–5.
3. Tedder DG, Ashley R, Tyler KL, et al. Herpes simplex virus infection as a cause of benign recurrent lymphocytic meningitis. *Ann Intern Med* 1994;121(5):334–8.
4. Bergström T, Vahlne A, Alestig K, et al. Primary and recurrent herpes simplex virus type 2-induced meningitis. *J Infect Dis* 1990;162:322–30.
5. Aurelius E, Forsgren M, Gille E, et al. Neurologic morbidity after herpes simplex virus type 2 meningitis: a retrospective study of 40 patients. *Scand J Infect Dis* 2002;34(4):278–83.
6. Levy DM, Sagar HJ. Herpes simplex type 2 meningitis treated with aciklovir. *Levy DM, Sagar HJ. Postgrad Med J* 1984;60(702):282–3.
7. Bergstrom T, Alestig K. Treatment of primary and recurrent herpes simplex virus type 2 induced meningitis with aciklovir. *Scand J Infect Dis* 1990;22(2):239–40.
8. Schlesinger Y, Tebas P, Gaudreault-Keener M, et al. Herpes simplex virus type 2 meningitis in the absence of genital lesions: improved recognition with use of the polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 1995;20(4):842–8.
9. Berger JR. Benign aseptic (Mollaret's) meningitis after genital herpes. *Lancet* 1991;337(8753):1360–1.
10. Cohen BA, Rowley AH, Long CM. Herpes simplex type 2 in a patient with Mollaret's meningitis: demonstration by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 1994;35(1):112–6.
11. Chin RH, Ross BC, Taylor KI, et al. Chronic meningitis due to herpes simplex virus in an immunocompetent host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15(8):650–3.
12. Lycke J, Malmeström C, Ståhle L. Aciklovir levels in serum and cerebrospinal fluid after oral administration of valaciklovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(8):2438–41.

Herpes simplexencefalit

Elisabeth Aurelius

Bakgrund

Herpes simplex virus (HSV) kan i sällsynta fall orsaka en allvarlig akut fokal nekrotiserande inflammation huvudsakligen lokaliserad frontotemporalt i hjärnan – herpes simplex encefalit (HSE). Mer än 90 % av HSE orsakas av HSV-1, övriga av HSV-2 (1). Incidensen har beräknats till 2–4 fall/miljon och år. HSE karakteriseras kliniskt av huvudvärk och feber med tillkomst av varierande grad av diffusa och fokala neurologiska symtom. HSE efter neonatal ålder kan inträffa i alla åldrar; mer än 50 % inträffar bland vuxna >50 år men cirka 30 % bland barn och unga <20 år.

God effekt av aciklovir intravenöst i kontrollerade studier

Prognosen vid HSE är i obehandlade fall dålig med 70 % dödlighet och hög neurologisk morbiditet bland överlevande. Två stora behandlingsstudier under 1980-talet visade aciklovirs överlägsenhet gentemot tidigare prövade antivirala medel, med klart minskad mortalitet och också minskade sequelae bland överlevarna (2,3). Antiviral terapi är effektivare ju tidigare den ges och behandling skall sättas in på misstanken utan att svar inväntas på etiologisk diagnostik.

God diagnostik, men inte fullkomlig

Diagnosen verifieras i akutskedet av detektion av HSV-DNA (HSV-1 eller -2) i likvor med PCR. Metoden är snabb och specifik och också ytterligt sensitiv (>95 %). DNA återfinns dock en begränsad tid i likvor (4). DNA detekteras vanligen under någon vecka efter påbörjad antiviral behandling och försvinner under de följande en till två veckorna. Exempel på falskt negativt PCR finns framför allt vid mycket tidigt tagna prov, dag noll till tre efter neurologiskt insjuknande (1,5–8), utöver i prov tagna i senare delen av det akuta förloppet. Diagnosen kan i ett senare skede bekräftas med påvisning av HSV-specifik intratekal antikroppsproduktion, vars sensitivitet å andra sidan ökar efter hand och är nära 100 % 10–12 dagar efter symtomdebut (9). I fall med negativ PCR i första provet och fortsatt stark misstanke om HSE rekommenderas bibehållen aciklovirbehandling och ny provtagning för PCR på likvor och i senare skede samtida likvor- och serumprov för bestämning av intratekal HSV-antikroppssyntes. På senare tid används allt oftare kvantitativa metoder för DNA-påvisning i diagnostiken av HSE, något som bland annat ger möjlighet till monitorering av den antivirala terapin vid HSE (10–12).

Hög morbiditet trots behandling, restsymtom, relaps

Trots tidigt insatt aciklovir i den studerade doseringen (10 mg/kg × 3 intravenöst under tio dagar) sågs alltså högt mortalitet (19–28 %) och betydande neurologiska sequelae (2,3). I fatala fall har replikativt virus isolerats i hjärnvävnad trots sex till tio dagars behandling (13). Kliniskt och laboriemässigt finns också indikationer på att HSV orsakar en kronisk och potentiellt recidiverande inflammation i hjärnan (14,15). Återkommande encefalitsymtom efter fullföljd behandling inträffar hos en andel av patienterna. Sådan relaps har rapporterats bland 3/26 (10 %) av aciklovirbehandlade vuxna (16). Bland barn har ännu högre återfallsfrekvens rapporterats, högre i en grupp med kortare behandlingstid i jämförelse med en grupp med längre (17,18). Huvudparten av de relaps som rapporterats inträffar under de första fyra månaderna (15–24), men de kan inträffa efter många år (16,25).

Steroider ges ej sällan i den akuta fasen vid kliniska tecken på intrakraniell tryckstegring. Utvärderande studier av antiinflammatorisk behandling saknas hittills. Patogenetiska studier bedrivs med förhoppningen att leda fram till riktad antiinflammatorisk behandling som komplement till den antivirala behandlingen vid HSE.

Förlängd intravenös behandling

I strävan att ytterligare förbättra prognosen har behandlingstiden tenderat att förlängas och rekommenderas numera 14–21 dagar. I senare studier har mortaliteten vid sex månader varit lägre (10–15 %) vilket ansetts kunna bero på att ett ökat antal fall av lindrigare encefalit identifierats, lägre genomsnittsalder på patienterna men också längre duration av antiviral behandling (26–28). Morbiditeten bland överlevarna är alltså betydande med måttliga, allvarliga neurologiska restsymtom i 30–50 %. Kvarstående DNA-positivitet i likvor har inte visats korrelera till sämre prognos; likväl rekommenderas förlängd behandling vid fynd av DNA i likvor inför utsättning av den antivirala behandlingen (29). För att tillförsäkra en adekvat koncentration också i fokus, i hjärnvävnaden, ges ofta också högre dos aciklovir (upp emot 15 mg/kg × 3) under noggrann övervakning av att patienten är adekvat hydrerad och med anpassning av dosen vid nedsatt njurfunktion, huvudsakligen med förlängning av dosintervallet (30).

Efterföljande peroral behandling?

Utvecklingen av så kallade pro-drugs med stabil resorption från magtarmkanalen har inneburit möjligheter att ge uppföljande antiviral medicinering per os. Jämförbara aciklovirkoncentrationer i blodet kan åstadkommas (31). För närvarande studeras i en NIH-ledd internationell (USA, Kanada, UK, Sverige) multicenterstudie effekten på prognosen vid HSE av uppföljande peroral behandling med valaciklovir 2 g × 3 under 90 dagar vs placebo, efter akutbehandling med aciklovir intravenöst 10–15 mg/kg 14–21 dagar.

Referenser

1. Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, et al. Encephalitis in immunocompetent patients due to herpes simplex virus type 1 or 2 as determined by type-specific polymerase chain reaction and antibody assays of cerebrospinal fluid. *J Med Virol* 1993;39(3):179–86.
2. Sköldenberg B, Forsgren M, Alestig K, et al. Aciklovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 1984;2(8405):707–11.
3. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. Vidarabine versus aciklovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 1986;314(3):144–9.
4. Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, et al. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet* 1991;337(8735):189–92.
5. Puchhammer-Stöckl E, Presterl E, Croy C, et al. Screening for possible failure of herpes simplex virus PCR in cerebrospinal fluid for the diagnosis of herpes simplex encephalitis. *J Med Virol* 2001;64(4):531–6. Puchhammer-Stöckl
6. Guffond T, Dewilde A, Lobert PE, et al. Significance and clinical relevance of the detection of herpes simplex virus DNA by the polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid from patients with presumed encephalitis. *Clin Infect Dis* 1994;18(5):744–9.
7. Weil AA, Glaser CA, Amad Z, et al. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis* 2002;34(8):1154–7.
8. Studahl M, Hagberg L, Bergström T. Acute viral encephalitis in adults – a 4 year prospective study. *Scand J Infect Dis* 1998;30:215–20.
9. Forsgren M, Sköldenberg B, Jeansson S, et al. Serodiagnosis of herpes simplex encephalitis by indirect enzyme-linked immunosorbent assay, experience from a Swedish antiviral trial. *Serodiagn Immunother Infect Dis* 1989;3:259–71.
10. Domingues RB, Lakeman FD, Mayo MS, et al. Application of competitive PCR to cerebrospinal fluid samples from patients with herpes simplex encephalitis. *J Clin Microbiol* 1998;36(8):2229–34.
11. Wildemann B, Ehrhart K, Storch-Hagenlocher B, et al. Quantitation of herpes simplex virus type 1 DNA in cells of cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex virus encephalitis. *Neurology* 1997;48(5):1341–6.
12. Revello MG, Baldanti F, Sarasini A, et al. Quantitation of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis by the polymerase chain reaction. *Clin Diagn Virol* 1997;7(3):183–91.
13. Whitley RJ. The frustrations of treating herpes simplex virus infections of the central nervous system. *JAMA* 1988;259(7):1067.
14. Aurelius E, Forsgren M, Skoldenberg B, et al. Persistent intrathecal immune activation in patients with herpes simplex encephalitis. *J Infect Dis* 1993;168(5):1248–52.
15. Aurelius E, Andersson B, Forsgren M, et al. Cytokines and other markers of intrathecal immune response in patients with herpes simplex encephalitis. *J Infect Dis* 1994;170(3):678–81.
16. Sköldenberg B, Aurelius E, Hjalmarsson A, et al. Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults. Submitted
17. Kimura H, Aso K, Kuzushima K, et al. Relapse of herpes simplex encephalitis in children. *Pediatrics* 1992;89(5):891–4.
18. Ito Y, Kimura H, Yabuta Y, et al. Exacerbation of herpes simplex encephalitis after successful treatment with aciklovir. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):185–7.
19. Van Lindingham KE, Marsteller HB, Ross GW, et al. Relapse of herpes simplex encephalitis after conventional aciklovir therapy. *JAMA* 1988;259(7):1051–3.
20. Gascon GG, al-Jarallah AA, Okamoto E, et al. Chorea as a presentation of herpes simplex encephalitis relapse. *Brain Dev* 1993;15(3):178–81.
21. Barthez-Carpentier MA, Rozenberg F, Dussaix E, et al. Relapse of herpes simplex encephalitis. *J Child Neurol* 1995;10(5):363–8.
22. Dennett C, Klapper PE, Cleator GM. Polymerase chain reaction in the investigation of "relapse" following herpes simplex encephalitis. *J Med Virol* 1996;48(2):129–32.
23. Hargrave DR, Webb DW. Movement disorders in association with herpes simplex virus encephalitis in children: a review. *Dev Med Child Neurol* 1998;40(9):640–2. Review.
24. De Tieghe X, Rozenberg F, Des Portes V, et al. Herpes simplex encephalitis relapses in children: differentiation of two neurologic entities. *Neurology* 2003;61(2):241–3.
25. Yamada S, Kameyama T, Nagaya S, et al. Relapsing herpes simplex encephalitis: pathological confirmation of viral reactivation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(2):262–4.
26. Domingues RB, Tsanaclis AM, Pannuti CS, et al. Evaluation of the range of clinical presentations of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid samples. *Clin Infect Dis* 1997;25(1):86–91.
27. McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, et al. Herpes simplex encephalitis treated with aciklovir: diagnosis and long term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63(3):321–6.
28. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002;35(3):254–60.
29. Cinque P, Cleator GM, Weber T, et al. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(4):339–45.
30. Hellden A, Odar-Cederlof I, Diener P, et al. High serum concentrations of the aciklovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with aciklovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1135–41.
31. Beutner KR. Valaciklovir: a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties, and clinical efficacy. *Antiviral Res* 1995;28(4):281–90. Review.

Behandling av CNS-komplikationer vid infektion med varicella zostervirus

Elisabeth Aurelius

Bakgrund

En rad olika neurologiska komplikationer vid såväl primär som reaktiverad infektion med varicella zostervirus (VZV) har beskrivits. Encefalit cerebralt och i hjärnstammen, meningoencefalit, aseptisk meningit och kranialnervssymtom uppträder i anslutning till det karakteristiska blåsformiga utslaget. Utvecklingen av förbättrade diagnostiska metoder såsom PCR på likvor har medfört att ett ökat antal neurologiska tillstånd associerade till VZV-infektion identifierats, också vid avsaknad av det karakteristiska blåsformiga utslaget (1–5).

Primärinfektion, vattkoppor (varicella)

Akut cerebellär ataxi

Akut cerebellär ataxi (ACA) är den vanligaste neurologiska komplikationen vid vattkoppor och har rapporterats hos cirka 1/4 000 infekterade barn under 15 år (6). Cerebellitsymtomen uppträder vanligen fyra till sju dagar efter vattkoppsutslaget men kan uppkomma några dagar före upp till tre veckor efter detta. Komplikationen har länge ansetts vara immunmedierad men kan likaväl vara orsakad av aktiv virusreplikation. Fynd av VZV-DNA i cerebrospinalvätskan rapporteras i cirka hälften av fallen i undersökningar utförda på prov inskickade till mikrobiologiska laboratorier för etiologisk diagnostik (1–4,7). ACA är som regel ett benignt och självbegränsande tillstånd och patienterna blir med få undantag fullständigt återställda (8–11). De begränsade uppföljningsstudier som publicerats pekar på god prognos utan behandling, även om de motoriska symtomen ibland kvarstår under veckor/månader (12,13). Enligt svenska erfarenheter från 30 års observation av barnencefaliter i Stockholm har långtidsprognosen vid VZV-inducerad ACA i det absoluta flertalet fall varit utmärkt (Eriksson M, personligt meddelande). Studier som tillåter slutsatser om eventuella subtila beteendestörningar och diskret påverkan på kognitiva funktioner saknas.

Meningit, encefalit

I studier på barn är VZV ett vanligt agens vid meningit och encefalit. Vid meningit och i många fall med varicella-meningoencefalit och lindrig encefalit är prognosen god (11,14–15). Allvarlig encefalit (med medvetandepåverkan, ökande huvudvärk, kräkningar, förändrade tankemönster, feber, kramper) förekommer i enstaka fall. Incidenssiffror från tidigare studier anses osäkra på grund av svårigheter att skilja ut Reyes syndrom (leverencefalopati med hjärnödem och encefalopati) (8). Incidensen anges till 0,1–0,2 %.

Mortaliteten eller bestående neurologiska sequelae och död rapporteras i en hög andel (upp emot 40 %) (16).

Reaktiverad infektion, bältros (zoster)

Meningit

Aseptisk meningit och meningoencefalit kan orsakas av VZV hos immunkompetenta individer med eller utan zosterutslag. Hur stor andel av antalet aseptiska meningiter som orsakas av VZV är oklart. Tillståndet är sannolikt underdiagnostiserat. I stora spanska studier anges VZV vara en av de dominerande orsakerna också hos vuxna med aseptisk meningit. Antiviral terapi med aciklovir finns rapporterad men kontrollerade studier av antiviral terapi vid aseptisk meningit av VZV saknas. Tillståndet har som regel god prognos (17).

Encefalit och stroke

Cerebral vaskulopati vid VZV-infektion

Encefalitsymtom såsom feber, huvudvärk, mentala förändringar och kramper är beskrivna i tidigt skede vid bältros men kan också uppträda efter veckor/månader. Encefalit av VZV förekommer utan hudutslag. VZV-DNA i likvor och senare intratekal antikroppsyntes kan påvisas och konfirmerar diagnosen.

Vid CNS-engagemang i anslutning till bältros hos immunkompetenta äldre (>60 år), men i enstaka fall också i yngre åldrar och efter vattkoppsjukdom, har VZV inte påvisats i hjärnparenkymet men väl i artärväggarna i större kärl där virus orsakar inflammation.

Histopatologiskt ses granulomatös arterit. Inklusionskroppar av virus, VZV-antigen och även VZV-DNA har påvisats i kärlförändringarna. Det kliniska förloppet kan vara monofasiskt och självbegränsande men kan också vara fluktuerande och progredierande och mortalitet upp emot 25 % har angivits. Hos immunkompetenta ses en sådan granulomatös arterit framför allt i de stora kärlen och kommer akut på medan förloppet hos immunsupprimerade oftare är subakut och drabbar främst mindre kärl och multifokalt (18,19). Fokalneurologiskt bortfall som utvecklar sig kontralateralt efter bältros med utbredning i trigeminusområdet finns rapporterad (18,19).

Myelit

Myelit är en mycket sällsynt komplikation till bältros i synnerhet hos immunkompetenta individer och åtföljs av neurologiska symtom relaterade till den nivå i ryggmärgen som engageras (parapares, känselnedsättning, sfinkterpåverkan). Direktinfektion av virus

av neuron och gliaceller, vaskulit och ischemiska nekroser och även immunmedierad demyelinisering har föreslagits som patogenetiska mekanismer. Prognosen varierar med allt ifrån total återhämtning till progressiv ascenderande sjukdom och död (7,18).

Behandling av CNS-komplikationer av infektion med VZV
Även om patogenesen vid svåra komplikationer är olikartad indikeras virus närvaro i CNS med såväl molekylärbioologiska som histopatologiska metoder. Antivirala substanser med effekt på VZV, framför allt aciklovir, är givet vid CNS-komplikation av VZV enligt många enskilda fallrapporter med synbarligen god effekt, men kontrollerade behandlingsstudier saknas. Fastän VZV är mindre känsligt än HSV för aciklovir bör erforderliga antivirala koncentrationer kunna uppnås med aciklovir intravenöst och också, vid lindrigare CNS-manifestationer, med peroral medicinerings med valaciklovir (20,21). Då ett uttalat inflammatoriskt inslag är påvisat vid svåra CNS-komplikationer rekommenderas behandling med steroider jämte den antivirala behandlingen.

Referenser

1. Puchhammer-Stöckl E, Popow-Kraupp T, Heinz FX, et al. J Clin Microbiol 1991;1513-6.
2. Shoji H, Honda Y, Murai I, et al. Detection of varicella-zoster virus DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid of patients with herpes zoster meningitis. J Neurol 1992;239:69-70.
3. Bergström T. Polymerase chain reaction for diagnosis of varicella zoster virus central nervous system infections without skin manifestations. Scand J Infect Dis Suppl 1996;100:41-5.
4. Echevarria JM, Casas I, Tenorio A, et al. Detection of varicella-zoster virus-specific DNA sequences in cerebrospinal fluid from patients with acute aseptic meningitis and no cutaneous lesions. J Med Virol 1994;43:331-5.
5. Studahl M, Hagberg L, Rekabdar E, et al. Herpesvirus DNA detection in cerebral spinal fluid: differences in clinical presentation between alpha-, beta-, and gamma-herpesviruses. Scand J Infect Dis 2000;32(3):237-48.
6. Guess HA. Population-based studies of varicella complications. Pediatrics 1986;78:723-7.
7. Casas I, Pozo F, Trallero G, et al. Viral diagnosis of neurological infection by RT multiplex PCR: a search for enteroviruses and herpesviruses in a prospective study. J Med Virol 1999;57:145-51.
8. Arwin A. Varicella zoster virus infection. In: Fields Virology, Eds Knipe-Peter DM, Howley PM Chapter 79 pp 2749-55 Lippincott, Williams and Wilkins 2001.
9. Whitley RJ. Chapter 126. Varicella-Zoster Virus pp 1580-6 in Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principle and practice of infectious disease. Fifth edition.
10. Puah HK, Chong CY, Lm KW, et al. Complicated varicella zoster infection in 8 pediatric patients and review of literature. Singapore Med J 1998;39(3):115-20.
11. Rautonen J, Koskieniemi M, Vaheri A. Pediatric Infect Dis J 1992;11(9):778-9.
12. Conolly AM, Dodson WE, Prensley AL, et al. Course and outcome of acute cerebellar ataxia. Ann Neurol 1994;35:673-9.
13. Nussinovitch M, Prais D, Volovitz B, et al. Post-infectious acute cerebellar ataxia in children. Clin Pediatr (Phila) 2003;42(7):581-4.
14. Koskineniemi M, Korppi K, Mustonen H, et al. Epidemiology of encephalitis in children. A prospective multicentre study. Eur J Pediatr 1997;156:541-5.
15. Cizman M, Jazbec J. Etiology of acute encephalitis in childhood in Slovenia. Pediatr Infect J 1993;12:903-8.
16. Johnson R, Milbourne RE. Central nervous manifestations of chickenpox. Can Med Assoc J 1970;102:831-34.
17. Echevarria JM, Casas I, Martinez-Martin P. Infections of the nervous system caused by varicella-zoster virus: a review. Intervirology 1997;40(2-3):72-84. Review.
18. Gildeen DK, Leinschmidt de Masters BK, La Guardia JJ, et al. Neurological complications of the reactivation of varicella-zoster virus. New Engl J Med 2000;342:635-45.
19. Melanson M, Chalk C, Georgevich L. Varicella-zoster virus DNA in CSF and arteries in delayed contralateral hemiplegia: evidence for viral invasion of cerebral arteries. Neurology 1996;47:569-70.
20. Beutner KR. Valaciclovir: a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties, and clinical efficacy. Antiviral Research 1995;28:281-90.
21. Lycke J, Malmeström C, Ståhle L. Aciklovir levels in serum and cerebrospinal fluid after oral administration of valaciclovir. Antimicrob Agents Chemother 2003;47(8):2438-41.

Bells pares

Elisabeth Aurelius

HSV eller VZV bakom Bells pares i många fall

Akut perifer facialispares drabbar cirka 20-30 individer/100 000 och år (1,2). Orsaker kan vara kompression av nerven, utlöst av t.ex. fraktur, parotitumör eller cholesteatom, och paresen kan uppträda vid bakteriell mediaotit och borreliainfektion. Facialispares ses i samband med zoster oticus (Ramsay-Hunt syndrom). I majoriteten av fallen har inte någon bakomliggande orsak kunnat fastställas, så kallad Bells pares eller akut idiopatisk perifer facialispares. Etiologiskt samband med infektion med herpesvirus har sedan länge postulerats (3-6 med flera).

På senare år har alltmer evidens presenterats för att tillståndet i en betydande utsträckning orsakas av nervinflammation till följd av reaktivering av HSV eller VZV utan blåsor, zoster sine herpete. HSV-DNA har påvisats i endoneuralvätska och facialisinnerverad muskel vid facialispares (7) och i saliv med PCR (8,9).

Den etiologiska diagnosen är svår att fastställa i det enskilda fallet då reaktiverad HSV-infektion sällan ger stegrad antikroppstiter, och även friska individer reaktiverar virus som kan detekteras i saliv och tårvätska. Facialispares orsakad av VZV kan diagnostiseras

med påvisande av VZV-DNA i likvor, förekomst av intratekala antikroppar i likvor och/eller signifikant titerstegring i serum.

Vid naturalförloppet läker paresen i flertalet fall ut under loppet av veckor/månader men restsymtom med kontraktur och dyskinesier förekommer i 6–16 % (10). Högre andel med restsymtom ses vid komplett pares i akutskedet, lägre vid partiell pares. Data har presenterats som pekar på sämre prognos av paresen vid VZV- än vid HSV-genes (11, 12).

Möjligt att minska restsymtom med steroider och/eller antiviral behandling?

Behandlingen har sedan länge inriktats på att dämpa inflammation med steroider, vanligen prednisolon cirka 1 mg/kg under en vecka med uttrappning därefter under en vecka. I en översikt av tre metaanalyser konstateras att mycket talar för fördelar med tidig steroidbehandling, att de är säkra och sannolikt effektiva, men att detta inte säkert kunnat fastställas (13). De ovannämnda meta-analyserna kritiserar bland annat i en Cochrane-rapport eftersom de alla inkluderat en studie med stort bortfall (29 %) (14). Om denna studie utesluts ses ingen signifikant fördel med steroider (15).

Antiviralbehandling har givits i ett flertal studier. I en amerikansk utvärdering identifieras tre randomiserade kontrollerade studier varav en med tillfredställande randomiseringsförfarande och blindad utvärdering av utfall där patienter som behandlats med aciklovir och prednisolon klarat sig bättre än de som fått enbart steroider. Studien har kritiserats i en Cochrane-analys (16) för att patienterna i aciklovirgruppen hade mindre uttalad facialispares från början, och skulle ha klarat sig bättre under alla omständigheter.

De stora prospektiva kontrollerade studier som gjorts har inte bedömts vara invändningsfria och några säkra slutsatser om värdet av steroider och/eller antiviral behandling har inte kunnat dras. En stor prospektiv dubbelblind randomiserad multicenterstudie pågår för närvarande i Sverige och Finland. Värdet av tidigt insatt valaciklovir och pred-

nisolon ensamma eller i kombination jämförs med placebo. Patienterna följs upp under ett år. Studien kommer förhoppningsvis att ge bättre underlag för behandlingsrekommendationer.

Referenser

1. Hauser WA, Karnes WE, Annis J, et al. Incidence and prognosis of Bell's palsy in the population of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1971;46(4):258–64
2. Adour KK, Byl FM, Hilsinger RL Jr, et al. The true nature of Bell's palsy: analysis of 1,000 consecutive patients. *Laryngoscope* 1978;88(5):787–801.
3. Mc Cormick DP. Herpes-simplex virus as a cause of Bell's palsy. *Lancet* 1972;1:937–9.
4. Vahlne A, Edstrom S, Arshia P, et al. Bell's palsy and herpes simplex virus. *Arch Otolaryngol* 1981;107:79–81.
5. Burgess RC, Michaels L, Bale JF Jr, et al. Polymerase chain reaction amplification of herpes simplex viral DNA from the geniculate ganglion of a patient with Bell's palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:775–9.
6. Adour KK, Bell DN, Hilsinger RLJ. Herpes simplex virus in idiopathic facial paralysis (Bell palsy). *JAMA* 1975;233:527–30.
7. Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, et al. Bell's palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneural fluid and muscle. *Ann Intern Med* 1996;124:27–30.
8. Furuta Y, Fukuda S, Suzuki S, et al. Detection of varicella-zoster virus DNA in patients with acute peripheral facial palsy by the polymerase chain reaction, and its use for early diagnosis of zoster sine herpete. *J Med Virol* 1997;52:316–319.
9. Furuta Y, Ohtani F, Kawabata H, et al. High prevalence of Varicella-Zoster virus reactivation in Herpes simplex virus-seronegative patients with acute peripheral facial palsy. *Clin Infect Dis* 2000;30:529–33.
10. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002;(549):4–30. Review.
11. Robillard RB, Hilsinger RL Jr, Adour KK. Ramsay Hunt facial paralysis: clinical analyses of 185 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;95:292–7.
12. Adour KK. Otolological complications of herpes zoster. *Ann Neurol* 1994;35(Suppl):62–4.
13. Grogan PM, Gronseth GS. Practice parameter: steroids, aciklovir and surgery for Bell's palsy. *Neurology* 2001;56:830–36.
14. Austin JR, Peskind SP, Austin SG, et al. Idiopathic facial nerve paralysis: a randomized double blind controlled study of placebo versus prednisone. *Laryngoscope* 1993;103(12):1326–33.
15. Salinas R. Bell's palsy. *Clin Evid* 2003;(10):1504–7 Review.
16. Sipe J, Dunn L. Aciklovir for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD001869. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001869.

Infektioner med herpes simplex, varicella och herpes zoster under graviditet och hos nyfödda

Marianne Forsgren, Gunilla Malm

Herpes simplex

Herpesinfektion hos den gravida kvinnan

Klinisk bild

Herpes simplexinfektioner är vanliga hos gravida kvinnor. Infektionssymtomen vid oral eller genital infektion skiljer sig troligen inte från symtomen hos den icke gravida kvinnan. Svår allmän sjukdom, CNS-sjukdom i form av meningit med eller utan recidiv, nekrotiserande cervicit finns beskrivna i enstaka fall (1–3) men återfinns inte i prospektiva undersökningar, som tvärtom visar att endast cirka en tredjedel av primär genital herpesinfektion under graviditet förlöper med igenkännbara symtom (4).

Genitala herpesrecidiv kan troligtvis vara vanligare hos gravida kvinnor speciellt i slutet av graviditeten. Den kliniska bilden är ofta okarakteristisk och endast cirka en av fem kvinnor med genital herpes har igenkända skov (1). Uppemot hälften kan ha symtom som inte känns igen som herpes vare sig av patient eller doktor: skråmor eller klåda/irritation i vulva och/eller perianalt, cervicit, dysuri, fluor. Övriga kvinnor tycks inte ha några symtom alls men infektiöst virus/herpes-DNA kan påvisas i vulva och i lägre frekvens i cervix (5).

Diagnos

Endast i typiska fall kan den kliniska diagnosen och anamnes på tidigare herpes betraktas som pålitlig (6). För säker diagnos liksom för att fastställa om kvinnan tidigare haft någon typ av herpesinfektion krävs virologisk diagnostik: vid förändringar i akut vätskande skede odling och typbestämning av herpes simplexvirus; påvisning av herpes-DNA är framgångsrik under något längre tidsperiod. Serologisk undersökning av typgemensam och typspecifik herpesantikroppsaktivitet avgör om kvinnan tidigare haft någon typ av herpes. Frysbevarat serum från tidig graviditet underlättar den serologiska bedömningen.

Herpesdiagnostik är viktig vid utbrott av genital herpes hos gravid kvinna om diagnosen inte redan tidigare fastställts. Vid senare utbrott nära förlossningen är denna information värdefull för handläggningen (jämför nedan).

Behandling

Antiviral behandling av modern ges på två indikationer:

1. svår sjukdom hos modern
2. suppressionsbehandling i syfte att minska smittrisken till barnet (se nedan).

Erfarenhet och uppföljning av aciklovirbehandling av gravida kvinnor är störst varför detta preparat bör

väljas i första hand (7,8). Mer än 1 200 kvinnor och deras barn har följts efter aciklovirbehandling (562 barn exponerade under första trimestern) utan att negativ inverkan på foster/nyfött barn rapporterats (7). Doseringen är densamma som hos den inte gravida: 200 mg × 5 eller 400 mg × 3 per os; vid svår sjukdom 10 mg/kg kroppsvikt samma som ovan var åttonde timme (9–11). Erfarenhet av behandling med valaciklovir och famciklovir är begränsad (11).

Infektion hos foster och nyfött barn

Överföringsrisk

Tidig intrauterin infektion med herpes simplex är sannolikt ovanlig. Fallrapporter av svår fosterinfektion finns (1,12,13), men prospektiva studier saknas liksom dokumentation om eventuell effekt av antiviral behandling. Erfarenheten talar för att överföringsrisken är liten (1,12).

Under slutskedet av graviditeten och vid förlossningen kan däremot infektion hos modern, speciellt med genital lokalisering, överföras till barnet och leda till sjukdom med hög mortalitet och svåra resttillstånd (1).

Överföringsrisken är stor (30–50 %) vid *genital* herpes i förlossningskanalen hos en kvinna som inte haft någon typ av herpes (primär infektion) och är också hög om hon endast haft infektion med den andra herpestypen tidigare (15). Virus finns då vanligen i hög koncentration i hela förlossningskanalen och barnet har inget eller dåligt antikropps skydd från modern.

Är infektionen i förlossningskanalen av recidivnatur har barnet däremot tillförts hög halt skyddande antikroppar och smittan är mer låggradig, oftast endast perifer och mer sällan i cervix (15). Överföringsrisken är då låg – högst någon procent (15,16). Invasiva ingrepp vid förlossningen (skalpelektrod och sugklocka) som skadar barnets hud, medför en något ökad infektionsrisk (5,17).

Primär herpes med *oral* lokalisering hos modern utgör risk för barnet kring tidpunkten för partus och i puerperiet däremot inte recidivinfektion.

Ett nyfött barn till en moder som inte haft infektion med någon av herpestyperna är mottagligt för smitta från omgivningen.

Klinisk bild

Den neonatala herpesinfektionen hos barnet kan vara:

1. lokaliserad till hud, ögon, mun med inga eller få allmänsymtom
2. generaliserad med allvarliga sepsislika symtom
3. lokaliserad endast till hjärnan.

Inkubationstiden är längre (medeltal 13–16 dagar) vid herpes lokaliserad endast till hjärnan än de andra typerna (medeltal 6–7 dagar) (1,18,19).

Diagnos

Tidig diagnos och insatt terapi är förutsättning för god behandlingseffekt. Vid blåsförmade utslag kan herpesdiagnosen snabbt bekräftas genom identifiering av herpesantigen/herpes-DNA. Analys av herpes-DNA i likvor bör alltid göras för att avslöja eventuell samtidig CNS-infektion.

Vid oklar sepsisbild eller encefalit inom den första månaden erhålls herpesdiagnos vid analys av herpes-DNA i serum och likvor med genomamplifieringsmetoder (t.ex. PCR) diagnos (20–24) och odling/herpes DNA-påvisning i svalg och konjunktiva (1). Förändringar på ultraljud skalle och MR syns ej alltid de första dagarna. Uppföljning med kvantitativ bestämning av virusmängden i likvor kan ge information om behandlingseffekt (25).

Serologisk undersökning av modern genom jämförelse av nytaget serum och frysbevarat serum från tidig graviditet kan även ge snabb indikation om möjlig herpesdiagnos. Det är en fördel om serum från barnet även finns med i jämförelsen.

Behandling och prognos

Tidig antiviral terapi med aciklovir förbättrar prognosen hos barnet. En hög dos 20 mg/kg kroppsvikt tre gånger dagligen, en timmes infusion intravenöst (behandlingstid 21 dagar) har förbättrat behandlingseffekten utan att biverkningar (främst övergående neutropeni) ökat (19). Vid ytlig infektion kan övergång till oral medikation under sista veckan diskuteras (26). Njurfunktion bör kontrolleras före och efter behandling (urea och kreatinin). Resistensutveckling har rapporterats i ett fall (26).

Prognosen är beroende av infektionens omfattning hos barnet och infekterande herpestyp: efter behandling av lokal infektion är prognosen mycket god (nästan alla barn helt återställda) men avsevärd mortalitet och morbiditet kvarstår efter sepsisliknande sjukdom (70 % av typ 1 infekterade barn är döda eller har svåra sequelae; 50 % av typ 2 infekterade) och encefalit (neurologiska sequelae hos 25 % typ 1 infekterade, 55 % typ 2 infekterade) (19). Risk för recidiv såväl i hud som i CNS (1,27,28) föreligger hos en liten andel, speciellt prematura barnen. Detta utgör ett olöst behandlingsproblem, studier av oral suppressionsbehandling pågår.

Profylax

Trots en ganska hög frekvens av genital herpes bland barnaföderna (frekvensen HSV-2 antikroppsaktivitet bland gravida kvinnor 20–30 %) (29,30), i Sverige är incidensen neonatal herpes låg, uppskattningsvis en handfull (tiotal fall per år). Profylax är dock angelägen på grund av den höga risken för svåra CNS-skador, som orsakar svårt lidande för individen/familjen och stora kostnader för vård i varje enskilt fall (27,31).

Åtgärdsprogram har föreslagits mot bakgrund av aktuella kunskaper om herpesinfektion och riskfaktorer för överföring av smitta i studier av inträffade fall av neonatal herpes (32). Bevis för effekt kan dock sällan erhållas eftersom frekvensen neonatal herpes är så låg.

Modern är vanligen smittkälla, endast i en liten andel av fallen har barnet smittats från omgivningen. Möjligheterna att förebygga neonatal herpes begränsas genom att åtgärder endast kan riktas mot uppenbara fall av herpes hos den gravida kvinnan. Rutinmässig herpesodling för att identifiera herpesutsöndring är inte framgångsrik (33).

Svårigheterna illustreras i det svenska uppföljningsmaterialet; igenkännbara symtom på herpes återfanns endast hos sju av 44 mödrar till barn med neonatal herpes och anamnes på recidiverande herpes fanns endast hos fem (32).

- Idealt vore att *förhindra genital herpes hos den gravida kvinnan*. Detta kan vara tillämpligt om partnern har genital herpes och kvinnan genom serologisk undersökning visats vara mottaglig (suppressionsbehandling av partner, kondom, avhållsamhet).
- En alternativ åtgärd är att ge modern *suppressionsbehandling* för att förhindra virusutsöndring i förlossningskanalen i slutet av graviditeten; samtidigt överförs antiviralt medel till barnet.

Sammanlagt fyra publicerade studier (5,34–37) visar att suppressionsbehandling med aciklovir under genomsnittligen tio dagar respektive fyra veckor före förlossningen minskar eller eliminerar skov och utsöndring av infektiöst virus vid förlossningen. Effekt kan även avläsas som minskad andel kvinnor som utsöndrade herpes-DNA (5): 2 % i aciklovirgruppen mot 34 % i placebogruppen. Enligt två av studierna minskade andel kejsarsnitt på grund av herpeskov signifikant däremot inte i de andra två. I litteraturen finns enstaka fallbeskrivning av neonatal herpes trots suppressionsterapi (10). Tillräckligt stora uppföljningsmaterial som visar effekt på frekvensen neonatal herpes kommer aldrig att kunna presenteras.

Dokumentation om effekt av profylax med andra antivirala herpesmedel saknas eller är otillräcklig. Preliminära data visar inte någon effekt av valaciclovir (500 mg/dag) på virusutsöndring, antal skov eller frekvens kejsarsnitt (38). Medicineringen medförde inte någon påverkan på barnens njurfunktion.

Effekt av intravenös tillförsel av aciklovir till kvinnan under förlossning är inte klarlagd. Suppressionsbehandling före partus; viktig när man befarar ökad risk för virusutsöndring i vulva/cervix *efter pågående eller tidigare inträffad första genital herpesinfektion hos modern under graviditeten*. Barnet kan samtidigt ha ett otillräckligt antikropps skydd från modern.

Vid recidivinfektion som är långt vanligare är indikation för suppressionsbehandling däremot mycket relativ eftersom risken för virusutsöndring är låg och virus som regel då endast återfinns perifert i vulva.

Barnet har dessutom ett relativt skydd i form av antikroppar överförda från modern.

Indikationer och duration av suppressionsterapi med aciklovir varierar i olika länders rekommendationer.

- En tredje möjlighet att förhindra smitta till barnet är *sectioförlossning* (1). Smittorisken minskar men eliminerar inte helt risken för överföring av smitta från en infekterad förlossningskanal (1,5).

De profylaktiska åtgärderna får inte i sig medföra risker för mor/barn som är större än den presumtiva risken för överföring av herpesinfektion till barnet (39,40). I det enskilda fallet är det viktigast att vidta åtgärder vid en första genital herpesinfektion (avsaknad av herpesantikroppsaktivitet mot infekterande herpes-typ) under sista månaden före förlossningen och *sectioförlossning* och antiviral behandling är befogad.

Den sammanlagda risken för neonatal herpes hos en kvinna med anamnes eller serologiska tecken på recidiverande genital herpes beräknas vara låg (cirka 1:6 000) (41) och *sectioförlossning* är motiverad endast på mycket snäva indikationer (om herpes finns i själv förlossningskanalen) (5). Inför applikation av skalpelektrod bör man beakta att detta kan medföra en något ökad risk för överföring av herpesmitta till barnet (15,17).

- Ett barn bör under nyföddhetsperioden skyddas för nära kontakt med herpesmitta i omgivningen.

Åtgärder för att spåra herpesinfektion tidigt hos barnet

- Uppföljning av ett barn som exponerats under förlossningen under den första månaden ger möjlighet att upptäcka och behandla eventuell herpesinfektion tidigt.

Profylaktisk aciklovirbehandling av ett intensivt herpesexponerat oskyddat barn har diskuterats (t.ex. om barnet förlöst vaginalt vid pågående förstags genital infektion hos modern) men utvärdering saknas.

- Försök att hitta neonatal herpesinfektion redan före insjuknande i encefalit genom påvisande av herpes-DNA i kapillärblod taget för metabolisk screening vid cirka fem dagars ålder (så kallade PKU-lappar) visade sig endast framgångsrikt hos en ringa andel (42).
- Vaksamhet på symtom som för tanken till diagnosen neonatal herpes: blåsor (inte sällan lokaliserade till skalpelektrodmärke eller andra hudlesioner), oförklarlig "sepsis" och neonatal encefalit under den första månaden.

Sammanfattning

Neonatal herpes är trots förbättrade behandlingsresultat ett allvarligt problem. Förebyggande åtgärder är svåra då moderns infektion sällan känns igen. Tidig diagnos, behandling och långtidsuppföljning av det infekterade barnet är av största vikt.

Referenser

1. Whitley RJ, Arvin AM. Herpes simplex virus infections. In Remington JS and Klein JO (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus & Newborn Infant* 5th edition pp 425–46. W.B.Saunders, Philadelphia 2001.
2. Young EJ, Chafizadeh E, Oliveira VL, et al. Disseminated herpesvirus infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1996;22:51–8.
3. Anderson R, Lundqvist A, Bergstrom T. Successful treatment of generalized primary herpes simplex type 2 infection during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 1999;31:201–2.
4. Brown ZA, Selke S, Zeh J, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997;337:509–15.
5. Watts DH, Brown ZA, Money D, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:836–43.
6. Frenkel LM, Garratty EM, Shen JP, et al. Clinical reactivation of herpes simplex virus type 2 infection in seropositive pregnant women with no history of genital herpes. *Ann Intern Med* 1993;118:414–8.
7. Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA, et al. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:159–63.
8. Ratanajamit C, Vinther Skriver M, Jepsen P, et al. Adverse pregnancy outcome in women exposed to acyclovir during pregnancy: a population-based observational study. *Scand J Infect Dis* 2003;35:255–9.
9. Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ, et al. Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:569–76.
10. Haddad J, Langer B, Astruc D, et al. Oral acyclovir and recurrent genital herpes during late pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;82:102–4.
11. 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.
12. Lee A, Bar-Zeev N, Walker SP, et al. In utero herpes simplex encephalitis. *Obstet Gynecol* 2003;102:1197–9.
13. Johansson AB, Rassart A, Blum D, et al. Lower-limb hypoplasia due to intrauterine infection with herpes simplex virus type 2: possible confusion with intrauterine varicella-zoster syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;38:57–62.
14. Pardo J, Yogev Y, Ben-Haroush A, et al. Primary herpes simplex virus type 1 gingivostomatitis during the second and third trimester of pregnancy: foetal and pregnancy outcome. *Scand J Infect Dis* 2004;36:179–81.
15. 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.
16. 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. *N Engl J Med* 1987;316:240–4.
17. Kohelet D, Katz N, Sadan O, et al. Herpes simplex virus infection after vacuum-assisted vaginally delivered infants of asymptomatic mothers. *J Perinatol* 2004;24:147–9.
18. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001;108:223–9.
19. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001;108:230–8.
20. Kimura H, Futamura M, Kito H, et al. Detection of viral DNA in neonatal herpes simplex virus infections: frequent and prolonged presence in serum and cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1991;164:289–93.

21. Kimberlin DW, Lakeman FD, Arvin AM, et al. National Institute of Allergy Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus disease. *J Infect Dis* 1996;174:1162-7.
22. Malm G, Forsgren M. Neonatal herpes simplex virus infections: HSV DNA in cerebrospinal fluid and serum. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:24-9.
23. Diamond C, Mohan K, Hobson A, et al. Viremia in neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:487-9.
- 23a. Kurtz J, Anslow P. Infantile herpes simplex encephalitis: diagnostic features and differentiation from non-accidental injury. *J Infect* 2003;46:12-6.
24. Kimura H, Ito Y, Futamura M, et al. Quantitation of viral load in neonatal herpes simplex virus infection and comparison between type 1 and type 2. *J Med Virol* 2002;67:349-53.
25. Tod M, Lokiec F, Bidault R, et al. Pharmacokinetics of oral acyclovir in neonates and in infants: a population analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:150-7.
26. Levin MJ, Weinberg A, Leary JJ, et al. Development of acyclovir-resistant herpes simplex virus early during the treatment of herpes neonatorum. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1094-7.
27. Malm G, Forsgren M, el Azazi M, et al. A follow-up study of children with neonatal herpes simplex virus infections with particular regard to late nervous disturbances. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:226-34.
28. Kimura H, Futamura M, Ito Y, et al. Relapse of neonatal herpes simplex virus infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:483-6.
29. Forsgren M, Skoog E, Jeansson S, et al. Prevalence of antibodies to herpes simplex virus in pregnant women in Stockholm in 1969, 1983 and 1989: implications for STD epidemiology. *Int J STD and AIDS* 1994;5:113-6.
30. Lowhagen GB, Jansen E, Nordenfelt E, et al. Epidemiology of genital herpes infections in Sweden. *Acta Derm Venereol* 1990;70:330-4.
31. El Azazi M, Malm G, Forsgren M. Late ophthalmologic manifestations of neonatal herpes simplex virus infection. *Am J Ophthalmol* 1990;109:1-7.
32. Malm G, Berg U, Forsgren M. Neonatal herpes simplex: clinical findings and outcome in correlation to type of maternal infection. *Acta Paediatr* 1995;84:256-60.
33. Arvin AM, Hensleigh PA, Prober CC, et al. Failure of antepartum maternal cultures to predict the infant's risk of exposure to herpes simplex virus at delivery. *N Engl J Med* 1986;315:796-800.
34. Stray-Pedersen B. Acyclovir in late pregnancy to prevent neonatal herpes simplex. *Lancet* 1990;336:756 samt personlig information 2000.
35. Brocklehurst P, Kinghorn G, Carney O, et al. A randomised placebo controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:275-80.
36. Braig S, Luton D, Sibony O, et al. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and viral shedding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:55-8.
37. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, et al. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;102:1396-403. Comment in: *Obstet Gynecol* 2004;103:1004-5.
38. Andrews W, Kimberlin D, Whitley R, et al. Valaciclovir suppressive therapy in pregnant women reduces recurrent genital herpes (HSV): results of a randomized trial. In: Society for Maternal-Fetal Medicine, 23rd Annual Meeting. San Francisco, CA, 3-8 February 2003 No 51.
39. Randolph AG, Washington AE, Prober CG. Cesarean delivery for women presenting with genital herpes lesions. Efficacy, risks, and costs. *J Perinatol* 1996;16:397-99.
40. Major CA, Towers CV, Lewis DF, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes complicated by active recurrent genital herpes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1551-5.
41. Forsgren M. Genital herpes simplex virus infection and incidence of neonatal disease in Sweden. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990;69:37-41.
42. Lewensohn-Fuchs I, Forsgren M, Malm G. Detection of herpes simplex virus DNA in dried blood spots making a retrospective diagnosis possible. *J Clin Virol* 2003;26:39-48.

Vattkoppor (varicella)

Vattkoppor hos den gravida kvinnan

Klinisk bild

Vattkoppor hos den gravida kvinnan har sannolikt samma förlopp som hos inte gravida kvinnor, vilket innebär något högre risk för allvarligt sjukdomsförlopp än hos barn. Man har tidigare antagit att ökad risk för komplikationer exempelvis pneumonit föreligger under senare delen av graviditeten men övertygande data saknas. Undersökningar från London över en 26-årsperiod visade att endast 3/683 sjukhusvårdade vattkoppsfall var gravida kvinnor, varav en hade pneumoni och bland ett stort antal (n=1 383) gravida kvinnor med vattkoppor uppföljda i Stuttgart, Tyskland hade ingen pneumoni (1). Rökare har större risk för pneumoni (2). Enligt erfarenhet i Sverige har vattkoppor hos flertalet gravida kvinnor ett godartat förlopp men behov av intensivvård kan uppkomma hos enstaka individer (3). Under en undersökt tioårsperiod 1980-89 i Stockholmsområdet återfanns inget dödsfall och endast en gravid kvinna som krävde sjukhusvård för varicella pneumoni (4).

Diagnos

Klinisk bild är ofta karakteristisk och fall av vattkoppor i omgivningen stöder diagnosen. Vid tveksamhet bör virologisk direkt diagnostik utnyttjas för att säkerställa diagnos genom att påvisa

- Varicella-zostervirus (VZV) DNA i blåsinnehållsekret (PCR-teknik)/VZV antigen i blåsbotten-celler (immunofluorescens) och/eller
- VZV specifik IgM-aktivitet i serum.

Immunitetsbedömning: en typisk anamnes på genomgången vattkoppsjukdom är som regel rättvisande (5). Avsaknad eller oklar anamnes är mindre tillförlitlig och kräver serologisk undersökning med tillförlitlig metod. Endast cirka en av fyra kvinnor visar sig verkligen mottagliga (1,6).

Serologiska snabbmetoder finns. Om serum från infektionsscreen i början av graviditeten frysbevarats på laboratoriet kan mycket snabbt svar erhållas.

Profylax

Vattkoppor hos gravida kvinnor bör i möjligaste mån förebyggas. Bästa skydd är immunitet efter genomgången naturlig infektion eller vaccination.

Endast <5 % av gravida kvinnor är mottagliga vilket gör att vattkoppor under graviditet är en ovanlig sjukdom. En svensk studie 1997 visar att spridningen under barnaåren är mycket effektiv, endast 3 % av

tolvåringar var ännu mottagliga (A. Svahn, opublicerade data). Om detta även återverkat på mottagligheten hos de gravida kvinnorna är ännu inte undersökt. Bland våra invandrare från subtropiska/tropiska områden kan dock mottagligheten vara högre (1). Vaccination av mottagliga kvinnor före graviditeten bör uppmuntras i synnerhet om smittrisk i yrkesverksamhet eller från egna barn är att förutse. Rutinmässig screening av gravida bedöms däremot inte kostnads-effektivt (7).

Profylax till exponerad mottaglig gravid kvinna

Vid vattkoppor är smitta intensiv och luftburen. Isolering/såtgärder är i hemmiljö vanligen inte effektiva. Inkubationstid är 14–16 dagar (10–21 dagar); efter immunprofylax med varicella-zoster immunoglobulin (VZIG) upp till 28 dagar. Smittsamhetsperiod räknas från 48 timmar före utslagsdebut tills skorpona fallit. Exposition är uppenbar

- om en familjemedlem insjuknat med vattkoppor eller bältros
- vid kontakt ansikte mot ansikte med en person med vattkoppor eller synlig, vätskande bältros (tidsperioden varierar i olika internationella rekommendationer från minst fem till 15 respektive 60 minuter)
- om patient som rört sig fritt på samma avdelning får vattkoppor.

Profylax med *immunoglobulin* med hög halt antikroppar mot vattkoppor (VZIG framställt av plasma från blodgivare med hög antikropsaktivitet mot VZV) givet intramuskulärt inom 96 timmar efter exposition till gravid kvinna som visats vara mottaglig rekommenderas i ett flertal länder. Skyddseffekt mot sjukdom anges god (1). Studier av tillräcklig storlek med standardiserade preparat för att bevisa effekt mot kongenitalt varicellasyndrom saknas. Genombrott, som sannolikt lett till fosterinfektion, kongenitalt varicellasyndrom och neonatal vattkoppsjukdom (8) har beskrivits.

Profylax med *antiviral medel*: enligt mångårig klinisk erfarenhet (Bohlin AB, et al. opublicerade data), förhindras vattkoppsjukdom effektivt hos exponerade immunsupprimerade barn genom oral aciklovirprofylax under 14 dagar snarast möjligt efter exposition. Uppnådd immunitet bör prövas, de flesta barn blir immuna. I familjestudier på friska barn har även sjudagars profylax visats mildra eller förhindra vattkoppor (9,10). Profylax de första sju dagarna efter exposition var mindre effektiv än profylax dag 7–14. Dokumentation av aciklovirprofylax till exponerade gravida kvinnor är sparsam (jämför nedan behandling).

Varicella vaccination av den gravidas egna barn kan användas för att minska smittrisk till en gravid moder. Spridning av vaccinvirus till den gravida modern är ovanlig men har beskrivits i enstaka fall (11). Vaccin som postexpositionsprofylax inom tre till fem dagar efter exposition ger mer osäker effekt (1).

Varicellavaccin skall däremot inte ges till den gravida kvinnan. Negativ inverkan på foster har dock inte rapporterats till tillverkarens register över inträffade fall, erfarenheten är dock ännu begränsad (12). Vid oavsiktlig vaccination under graviditet bedöms dock risken så liten att avbrytande av graviditeten inte behöver diskuteras, däremot bör barnet följas upp.

Vaccination av nyförlöst kvinna kan däremot övervägas. Vaccinvirus återfanns inte i bröstmjölk och överfördes inte till någon av tolv nyfödda (13).

Behandling av vattkoppor hos gravid kvinna

Behandling sker på moderns indikation helst inom 24 timmar efter insjuknande. Fosterinfektion är ett resultat av moderns viremi redan före sjukdomsdebut och det finns inga data som stöder att behandling av vattkoppor hos modern förebygger eller mildrar effekt av eventuell fosterinfektion.

Uppföljningsdokumentation av aciklovirbehandling med den högre dos, som används vid behandling av varicella är begränsad (325 fall) (14,15). Aciklovir anrikas i amnionvätska men fostrets blodspiegel svarar mot moderns (16). Negativ inverkan på foster/barn har inte rapporterats och höga doser intravenös aciklovir, som ges vid neonatal herpes (se ovan), fördras väl.

Behandling ingår i rekommendationer från Storbritannien och Australien och även här i landet finns erfarenhet, som ännu inte sammanställts.

För preparat med större biotillgänglighet t.ex. valaciclovir är dokumentationen sparsam (14). Aciklovir 800 mg x 5 är därför ännu vanligen använd behandling. En viss återhållsamhet tillämpas inför antiviral behandling av lindrig vattkoppsjukdom under första trimestern däremot är man mindre restriktiv under andra och tredje trimestern. Behandling efter vecka 35 innebär samtidigt ett försök att minska risken för fosterinfektion och prematur födsel.

Gravid kvinna med svår vattkoppsjukdom kräver sjukhusvård på infektionsklinik och behandlas med aciklovir 10 mg/kg intravenöst i 7–14 dagar oavsett tidpunkt i graviditeten.

Infektion hos foster och nyfött barn

Överföringsrisk

Virus kan överföras transplacentärt. Risken är inte avhängig av sjukdomens svårighetsgrad hos modern däremot av tidpunkten i graviditeten. Före 28:e graviditetsveckan räknas risken vara 5–10 %, 28–36 graviditetsveckor 25 % och >36 graviditetsveckor cirka 50–60 % (1,17).

Klinisk bild

Vid fosterinfektion under första hälften av graviditeten finns risk för ett missbildningssyndrom av varierande svårighetsgrad hos cirka en tredjedel av de infekterade (1,17–19). Ett hundratal fall finns beskrivna i litteraturen: låg födelsevikt, hudlesioner, ofta med ärrbildning, som följer dermatom, ögon-symtom, urogenitala missbildningar, extremitets-

missbildningar, svåra neurologiska skador (20). Hög dödlighet under de första levnadsåren. Den prospektiva risken är låg: <1 % (5/785) under första, 1–2 % (10/714) under andra och ingen i tredje trimestern (0/208), högsta risken mellan 13–20 veckan (1,17–19). Fosterinfektion kan fastställas genom analys av VZV-DNA i amnionvätska (när moderns infektion läkt ut). Ett positivt fynd är inte likvärt med skada. Missbildningar kan spåras hos infekterat foster med upprepade ultraljudsundersökningar ≥ 5 veckor efter moderns insjuknande (21–25). Barn utan infektionstecken vid födelsen utvecklas normalt (26).

Under sen graviditet kan transplacentär överföring resultera i svår sjukdom hos barnet. Smittriskerna cirka 50–60 % (1,6,27). Inkubationstiden mellan moderns insjuknande och fostret/barnets är 9–15 dagar, vanligen 12–13 dagar.

Svårast sjukt blir ett barn som föds innan moderns antikropsproduktion kommit i gång. Barnet är då helt oskyddat. Räknat från moderns insjuknande är risken för svår smitta störst om hon insjuknar fem dagar före till fyra dagar efter partus. Om hon insjuknar tidigare 6–21 dagar före partus förs vanligen antikroppar över till barnet. Detta ger barnet ett partiellt skydd, som lindrar sjukdomen (1,27).

Räknar man från barnets insjuknande blir barnets sjukdom som regel mild om insjuknandet ligger inom de fyra första levnadsdagarna. Om barnet däremot sjuknar först femte och tionde dygnet kan förloppet bli allvarligt.

Om barnet smittas vid eller efter förlossningen och insjuknar mellan 10–28 dagars ålder är sjukdomsförloppet vanligen relativt okomplicerat, men enstaka allvarliga fall har beskrivits.

Om barnet utsätts för smitta från annan källa än modern är det avgörande om modern haft vattkoppor eller inte. Ett barn till en mottaglig mor är oskyddat och löper stor risk att insjukna. Barnet till en immun mor är däremot skyddat av passivt tillfört antikropskydd från modern. Undantag utgör det gravt underburna barnet, där överföringen av maternel IgG från den immuna modern ofta är otillräcklig och immunologisk omogenhet gör att barnet kan bli svårt sjukt.

Profylax till foster/barn

Mot varicella syndrom: tidig antiviral profylax till varicellaexponerad moder kan möjligen ha effekt.

Mot perinatal sjukdom: risken för sjukdom för barnet bör minska genom antiviral profylax vid exposition i vecka 33 eller senare respektive aciklovirbehandling 800 mg \times 5 till gravid kvinna med vattkoppor i graviditetsvecka 35 eller senare men dokumenterat uppföljningsmaterial saknas.

Immunprofylax: VZIG 100 (–125) IE intramuskulärt omedelbart till barnet efter partus eller efter moderns insjuknande minskar risken till barnet (6,27).

Viktigast är att skydda barn till mor som insjuknar med vattkoppor fem dagar före till fyra dagar efter partus. Tidsintervallet varierar i olika länders behandlingsrekommendationer t.ex. sju dagar före till sju dagar efter partus eller till och med vid exposition upp till 28 dagars ålder.

Immunglobulinprofylax efter exposition rekommenderas som regel till prematura barn födda <30 veckor (eller födelsevikt <1 000 g) oavsett moderns immunitetsstatus, även om tidsgränserna enligt denna regel inte helt speglar barnets mottaglighet (28). Senare fött barn ges immunprofylax endast om modern är mottaglig (1).

Antiviral profylax: inga studier av enbart aciklovirprofylax till barn exponerat av modern har rapporterats. Kombination immunglobulin och antiviral profylax verkar däremot lovande: inget av tio barn sjuknade i vattkoppor efter omedelbar profylax intravenöst immunglobulin och aciklovir 5 mg/kg \times 3 under fem dagar med början sju dagar efter moderns insjuknande. Två av fyra barn som enbart fått VZIG fick vattkoppor (29). Oral aciklovir (40 mg/kg dagligen) har däremot försökts som profylax mot utifrån kommande smitta. Inget av de sex barnen fick vattkoppor (30).

Behandling och prognos

Trots immunprofylax har barn fått svåra infektioner och fatala fall har beskrivits (31–34). I tidigare svenskt uppföljningsmaterial (3,6) fick 14/23 barn varicellainfektion, när modern sjuknat från sju dagar före till fem dagar efter partus. Två barn var ganska allvarligt sjuka men tillfrisknade.

Det är svårbedömt hur skillnader i skyddseffekt mellan använda immunglobulinpreparat avspeglas i olika uppföljningsmaterial. Nuvarande erfarenhet av skyddseffekten är här i Sverige gynnsam men om vattkoppsymtom uppträder bör barnet ges aciklovir oralt (20 mg/kg \times 4) eller intravenöst (10 mg/kg \times 3, högre dos kan ges vid svår sjukdom se neonatal herpes) i samråd med läkare med specialkompetens.

Eftersom genombrott inträffat i högriskperioden trots immunprofylax rekommenderas nu i Storbritannien tillägg av aciklovirprofylax om modern insjuknat inom fyra dygn före till två dygn efter partus (34,35).

Sammanfattning

Vattkoppor under graviditet är ett kvantitativt litet problem eftersom endast en liten andel kvinnor nått vuxen ålder utan att ha haft vattkoppor. Immunprofylax och aciklovirbehandling av sjukt barn har framgångsrikt förhindrat dödsfall och svår sjukdom. Antivirala medel har ännu inte funnit sin roll som profylax.

Bäst profylax är att fertila kvinnor inte är mottagliga för vattkoppor.

Bältros (Herpes zoster)

Modern

Klinisk bild

Klinisk bild är densamma som hos den inte gravida kvinnan. Komplikationer i form av allmänpåverkan, feber, trigeminus-, ophthalmicus- eller oticusengagemang eller kranialnervspåverkan, encefalit är ovanliga.

Behandling

Vid okomplicerad bältros är behandling inte nödvändig. Vid allmänpåverkan eller övriga komplikationer bör aciklovirbehandling 800 mg × 5 per os ges.

Infektion hos foster och nyfött barn

Överföringsrisk

Om modern har bältros överförs inte smitta till foster eller det nyfödda barnet (3,17).

Ett gravt underburet barn kan dock ha sämre eller inget skydd eftersom moderns antikroppsaktivitet endast överförs i ringa omfattning.

Profylax

Endast till ett gravt underburet barn fött före vecka 30 eller födelsevikt <1 000 g behöver immunprofylax (varicella immunglobulin enligt fabrikantens anvisningar) övervägas.

Sammanfattning

Bältros under graviditet utgör inget problem för mor eller barn.

Referenser

- Enders G, Miller E. Varicella and herpes zoster in pregnancy and the newborn. In *Varicella-Zoster Virus. Virology and Clinical Management* 2000;317–347 ed. Ann Arvin & Anne A Gershon. Cambridge, Cambridge University Press 2000.
- Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR et al. National Institute of Child Health and Human Development, Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women. *J Infect Dis* 2002;185:422–7.
- Sterner G, Forsgren M, Enocksson E, et al. Varicella-zoster infections in late pregnancy. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990;71:30–5.
- Nilsson A, Örtqvist A. Severe varicella pneumonia in adults in Stockholm County 1980–89. *Scand J Infect Dis* 1996;28:121–3.
- Brunell PA, Wood D. Varicella serological status of healthcare workers as a guide to whom to test or immunize. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:355–7.
- Hanngren K, Grandien M, Granstrom G. Effect of zoster immunoglobulin for varicella prophylaxis in the newborn. *Scand J Infect Dis* 1985;17:343–7.
- Glantz JC, Mushlin AI. Cost-effectiveness of routine antenatal varicella screening. *Obstet Gynecol* 1998;91:519–28.
- Pastuszak AL, Levy M, Schick B, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994;330(13):901–5.
- Kumagai T, Kamada M, Igarashi C, et al. Varicella-zoster virus-specific cellular immunity in subjects given acyclovir after household chickenpox exposure. *J Infect Dis* 1999;180:834–7.
- Suga S, Yoshikawa T, Ozaki T, et al. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viraemia in incubation period of varicella *Arch Dis Child*. 1993;69:639–43.
- Huang W, Hussey M, Michel F. Transmission of varicella to a gravida via close contacts immunized with varicella-zoster vaccine. A case report. *J Reprod Med* 1999;44:905–7.
- Shields KE, Galil K, Seward J, et al. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from the first 5 years of the pregnancy registry. *Obstet Gynecol* 2001;98:14–9.
- Bohlke K, Galil K, Jackson LA, et al. Postpartum varicella vaccination: is the vaccine virus excreted in breast milk? *Obstet Gynecol* 2003;102:970–7.
- Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA, et al. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:159–63.
- Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984–99. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70(4):201–7.
- Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ, et al. Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(2):569–76.
- Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994;343:1548–51.
- Jones KL, Johnson KA, Chambers CD. Offspring of women infected with varicella during pregnancy: a prospective study. *Teratology* 1994;49:29–32.
- Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol* 2000;20:548–54.
- Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, et al. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstet Gynecol* 2002;100:260–5.
- 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. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:894–8.
- Kustermann A, Zoppini C, Tassis B. Prenatal diagnosis of congenital varicella infection. *Prenat Diagn* 1996;16:71–4.
- Pretorius DH, Hayward I, Jones KL, et al. Sonographic evaluation of pregnancies with maternal varicella infection. *J Ultrasound Med* 1992;11:459–63.
- Petignat P, Vial Y, Laurini R, et al. Fetal varicella-herpes zoster syndrome in early pregnancy: ultrasonographic and morphological correlation. *Prenat Diagn*. 2001;21:121–4.
- Verstraelen H, Vanzieleghem B, Defoort P, et al. Prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in fetal varicella syndrome: correlation with pathology findings. *Prenat Diagn* 2003;23:705–9.
- Mattson SN, Jones KL, Gramling LJ, et al. Neurodevelopmental follow-up of children of women infected with varicella during pregnancy: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:819–23.
- Miller E, Cradock-Watson JE, et al. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet* 1989;2:371–3.
- Van Der Zwet WC, Vandenbroucke-Grauls CM, van Elburg R, et al. Neonatal antibody titers against varicella-zoster virus in relation to gestational age, birth weight, and maternal titer. *Pediatrics* 2002;109:79–85.
- Huang YC, Lin TY, Lin YJ, et al. Prophylaxis of intravenous immunoglobulin and acyclovir in perinatal varicella. *Eur J Pediatr* 2001;160:91–4.
- Hayakawa M, Kimura H, Ohshiro M, et al. Varicella exposure in a neonatal medical centre: successful prophylaxis with oral acyclovir. *J Hosp Infect* 2003;54:212–5.
- Reynolds L, Struik S, Nadel S. Neonatal varicella: varicella zoster immunoglobulin (VZIG) does not prevent disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:69–70.
- Holland P, Isaacs D, Moxon ER. Fatal neonatal varicella infection. *Lancet*. 1986;2:1156.

33. King SM, Gorenssek M, Ford-Jones E, et al. Fatal varicella-zoster infection in a newborn treated with varicella-zoster immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:588–9.
34. Bakshi SS, Miller TC, Kaplan M, et al. Failure of varicella-zoster immunoglobulin in modification of severe congenital varicella. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:699–702.
35. Nathwani D, Maclean A, Conway S, et al. Varicella infections in pregnancy and the newborn. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect* 1998;36 (Suppl 1):59–71.
36. Morgan-Capner P, Crowcroft NS. PHLS Joint Working Party of the Advisory Committees of Virology and Vaccines and Immunisation. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). *Commun Dis Public Health* 2002;5:59–71.

Herpesinfektioner i ögat

Per Montan

Herpes simplexinfektioner

Herpes simplexvirus (HSV) har en benägenhet att infektera hornhinnan och utgör därför en betydande orsak till synnedsättning bland yngre och medelålders individer i västvärlden. HSV är en viktig differentialdiagnos vid ensidig ögonrodnad med synnedsättning och handläggningen ska ske hos ögonläkare. Bilateral sjukdom är däremot mycket ovanligt och förekommer framför allt hos immunsupprimerade.

HSV, vanligtvis typ 1, kan drabba alla åldrar och infektera såväl yttre som inre ögonvävnader, men ytmanifestationer som konjunktiviter och keratiter dominerar. Epidemiologiska data grundar sig på ganska magra underlag, ett retrospektivt och ett prospektivt material med huvudsakliga observationsperioder under sjuttioalet (1,2,3). Incidensen för ett ögonskov över huvud taget (förstagångsepisod eller recidiv) är 21 på 100 000 individer och år medan prevalensen för anamnestic ögonherpes är 150/100 000 (1). Vid förstagångsepisoden är dermatit och konjunktivit vanligast medan keratit framför allt förekommer vid recidiven (1,2). Cirka 35 % av patienterna får recidiv inom fem år (1,3). Tänkbara triggerfaktorer för återfallen såsom stress och solexposition har inte kunnat beläggas (4).

Ögonlocksdermatit och kanalikulit

Efter prodromer med stickningar uppstår kliande blåsor på rodnad botten. Lokal antiviral kräm kan övervägas men effekten är marginell. Vid primär HSV-infektion kan tårkanaliklarna drabbas vilket riskerar leda till kirurgikrävande tårvägsstopp (5).

Konjunktivit

Gruskänsla, konjunktival rodnad, follikelbildning och serös sekretion är typisk symtomatologi. Kliniken påminner om den som ses vid adenoviruskonjunktivit och diagnosen riskerar att missas av den anledningen. Det är därför oklart hur stor andel av akuta infektiösa konjunktiviter som beror på HSV. I ett sjukhusbaserat material stod HSV bekräftat med positiv isolering endast för 1 % (6). Det finns inga behandlingsstudier utförda på isolerad HSV-konjunktivit, men lokal aci-

klovirsalva som vid keratit är rimlig terapi. Tillståndet är dock självbegränsande och bestående men är inte att vänta.

Keratit

Detta är den viktigaste syninskränkande manifestationen av HSV i ögat. Hornhinnan kan drabbas på olika nivåer. I särklass vanligast är epitelial keratit, som beskrivs efter utseendet, t.ex. dendritikakeratit, geografisk keratit. Skav och måttlig värk, perikorneal rodnad, syninskränkning om den optiska axeln är påverkad och viss korneal känslnedsättning hör till den kliniska bilden. Det finns en uppsjö behandlingsstudier där moderna antivirala medel jämförts inbördes, medan det råder en närmast total avsaknad av placebo-kontrollerade studier. Behandling sker med lokal aciklovirsalva 3 % så länge virusreplikationen pågår (tio till tolv dagar). Lokalt trifluorotymidin är likvärdigt med aciklovir och är ett möjligt alternativ vid aciklovirresistens (7). Behandlingen ger i regel läkning inom sju dagar medan de få placebo-patienter som beskrivits läkte med några dagars fördröjning (7,8). Peroralt aciklovir är inte överlägset behandling med salva (9). Efter att epitelet läkt kvarstår en lokal svullnad. Om denna dröjer sig kvar kan den behandlas försiktigt med lokala steroider. Tunna subepiteliala ärr uppstår ofta efter infektionen och deras lokalisering är helt avgörande för synfunktionen.

Ungefär 20 % av keratitpatienterna utvecklar så småningom så kallad *djup stromal keratit* (1). Den ger en närmast kronisk svullnad av hornhinnevävnaden, är ofta kopplad till kärlnväxt och tros framför allt vara immunologiskt betingad. Den ger i regel bara syninskränkning som symtom. Den är inte åtkomlig för antiviral behandling medan lokala steroider, ofta i långvarigt bruk, är effektiva och indicerade ifall synaxeln är påverkad (10,11). Korttidsbehandling med aciklovirtabletter under och strax efter ett skov med epitelial keratit skyddar inte långsiktigt mot uppkomst av stromakeratit (12). Cirka 5 % av patienter med recidiverande keratit får en djupare variant av stromasjukdom som drabbar hornhinne-

dotelet (1). Den resulterande svullnaden brukar anta en rundad form, så kallad *disciform keratit*. Normalt föreligger ingen kärnnybildning och symtomen är viss värk, måttlig rodnad och synnedsättning. Olika grad av retning i främre kammaren ses ofta, se nedan om uveit. Trots att man i explanterad vävnad identifierat viruspartiklar i endotelcellerna (14) vilar behandlingen, precis som i fallet med stromasjukdom, på lokala steroider (11). En annan besvärlig komplikation till epitelial keratit utgörs av de ickeinfektiösa *trofiska såren* som uppstår när hornhinnensibiliteten är så skadad att blinkreflexen nedsatts. Behandlingen består av lokala tårersättningsmedel och kirurgisk täckning av såret.

I en stort upplagd prospektiv placebokontrollerad studie som inkluderade immunkompetenta patienter med recidiverande epitelial herpeskeratit undersöktes värdet av profylaktisk tablettbehandling med aciklovir. Under det år behandlingsstudien pågick minskade återfallen till nästan hälften bland aktivt behandlade för att sedan bli lika hög i båda grupper under en efterföljande behandlingsfri observationsperiod om sex månader (14). Studien visar således att recidivbenägenheten, som i den selekterade populationen kan betraktas som relativt hög, kan hämmas men bara så länge behandlingen pågår. En ambitiös hälsoekonomisk utvärdering grundad på dessa resultat ger emellertid inget stöd för att alla keratitpatienter bör erhålla profylax – det lönar sig i regel bättre att behandla återfallen när de väl inträffar (15). Förebyggande behandling bör därför endast erbjudas fall med särskilt hög risk att utveckla synnedsättning; t.ex. yngre patienter med täta återfall och patienter som hornhinnetransplanterats på grund av ärrgivande HSV (16).

Diagnostiken vid klassisk dendritikeratit vilar på det tydliga kliniska uttrycket. Det kan ändå vara klokt att vid något av återfallen ta ett bevisande virusisoleringsprov från epitelsåret eftersom följdmanifestationer som stromasjukdom eller trofiska sår normalt inte kan bekräftas med odling. Suspekt atypisk HSV-infektion är också skäl för laboratoriediagnostik. Alternativa metoder som immunofluorescens på korneala epitelceller tagna antingen direkt från härden eller i övre/nedre fornix tycks höja den diagnostiska träffsäkerheten något (17) medan motsatsen gäller vid bestämning av virusspecifikt sekretoriskt IgA i tårvätska (18). PCR på tårvätska har visat sig ha minst lika hög sensitivitet som odling och kan visa sig särskilt värdefull när standardprovtagningen inte kan bekräfta den kliniska misstanken (19,20).

Herpes simplexuveit

Tillståndet drabbar främre uvea och finns i två former, dels uveit associerad till disciform keratit (keratouveit), dels isolerad uveit med sektoratrofi av iris. Keratouveiten, som ses i 5 % av fall med recidiverande hornhinnensjukdom, svarar bra på lokala steroider men

är ofta lågradigt kronisk och förvärras vid utsättandet av behandlingen (11). Vid isolerad uveit, vilket är hälften så vanligt som keratouveit, kan peroralt aciklovir 400 mg × 5 som tilläggsbehandling till lokala steroider möjligen vara av värde (21). Detta senare tillstånd förlöper mer skovvis än keratouveiten. Övriga skillnader är att keratouveit ger mer markant synnedsättning medan isolerad uveit orsakar mer smärta på grund av den starka tendensen till intraokulära tryckstegringar och att den senare formen också kan orsakas av bältros, vilket bekräftats med PCR eller antikroppstitermätning i kammarvätskeprov (22).

Neonatal herpes simplexinfektion och ögat

Ögonmanifestationer såsom konjunktivit eller keratit kan vara tecken på såväl kutan, neurologisk som disseminerad neonatal HSV-infektion. Neonatala fall är alltid föremål för intravenös antiviral behandling.

Herpes zosterinfektion och ögat

Zoster ophthalmicus (HZO) utgör 10–15 % av all bältros och ska handläggas av ögonläkare. Ögat drabbas i 70 % av fallen. Konjunktiva, kornea, iris och sklera (angivna i fallande frekvens) kan alla infekteras (23). Infektionens lokalisering avgör symtomatologin (se herpes simplexavsnittet). Peroralt aciklovir insatt inom tre dygn efter blåsdebuten minskade signifikant förekomsten av syninskränkande keratit och irit respektive smärta jämfört med placebo (24,25). Längre tids behandling än en vecka tycks inte ändra utfallet (26). De nyare preparaten valaciklovir och famciklovir tycks likvärdiga med aciklovir vid behandling av HZO (27,28). Lokalbehandling med aciklovirsalva tycks inte vara indicerad (29), medan lokala steroider har god effekt vid persisterande keratit och irit.

Laboratoriediagnostik såsom antikroppstitrar i serum (30) eller i kammarvatten och PCR (22) kan i atypiska fall vara av värde.

Akut retinal nekros (ARN)

Detta sällsynta tillstånd är i regel reaktivering av en tidigare zoster ophthalmicusinfektion. Vaskuliter anses ligga bakom de utbredda nekrotiska förändringarna i retina och exudationerna i glaskropp och främre kammare. Den grava synnedsättningen för patienten till doktorn.

Behandlingen består av intravenöst aciklovir, ganciklovir eller foskarnet; ibland i kombination av intravitreal beredningar av de två senare (31, 32). Tillägg av systemiska steroider anses vara värdefullt. Näthinneavlossning är en vanlig komplikation till retiniten varför kirurgiska interventioner kan bli nödvändiga. Risken för betydande synnedsättning är stor (32). Eftersom även HSV liksom cytomegalvirus kan orsaka ARN har PCR-diagnostik på glaskropps- eller kammarvätska ett värde (33).

Referenser

1. Liesegang T. Epidemiology of ocular herpes simplex. Natural history in Rochester, Minn, 1950 through 1982. *Am J Ophthalmol* 1989;107:1160–65.
2. Darougar S, Wishart M, Viswalingam N. Epidemiological and clinical features of primary herpes simplex virus ocular infection. *Br J Ophthalmol* 1985;69:2–6.
3. Wishart M, Darougar S, Viswalingam N. Recurrent herpes simplex virus ocular infection: epidemiological and clinical features. *Br J Ophthalmol* 1987;71:669–72.
4. Herpetic Eye Disease Study Group. Psychological stress and other potential triggers for recurrences of herpes simplex virus eye infections. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1617–25.
5. Coster D, Welham R. Herpetic canalicular obstruction. *Br J Ophthalmol* 1979;63:259–62.
6. Harding S, Mallinson H, Smith J, et al. Adult follicular conjunctivitis and neonatal ophthalmia in a Liverpool Eye Hospital 1980–1984. *Eye* 1987;1:512–21.
7. Hövding G. A comparison between acyklovir and trifluorothymidine ophthalmic ointment in the treatment of epithelial dendritic keratitis. A double blind, randomised parallel group trial. *Acta Ophthalmol* 1989;67:51–4.
8. Hung S, Patterson A, Clark D, et al. Oral acyklovir in the management of dendritic herpetic corneal ulceration. *Br J Ophthalmol* 1984;68:398–400.
9. Collum I, McGettrick P, Arkhtar J, et al. Oral acyklovir (Zovirax) in herpes simplex dendritic corneal ulceration. *Br J Ophthalmol* 1986;70:435–8.
10. Barron B, Gee L, Hauck W, et al. Herpetic eye disease study. A controlled trial of oral acyklovir for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology* 1994;101:1871–82.
11. Wilhelmus K, Gee L, Hauck W, et al. Herpetic eye disease study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology* 1994;101:1883–96.
12. The Herpetic Eye Disease Study Group. A controlled trial of oral acyklovir for the prevention of stromal keratitis or iritis in patients with herpes simplex virus epithelial keratitis. *Arch Ophthalmol* 1997;115:703–12.
13. Holbach L, Font R, Naumann G. Herpes simplex stromal and endothelial keratitis. Granulomatous cell reactions at the level of Descemet's membrane, the stroma, and Bowman's cell layer. *Ophthalmology* 1990;97:722–8.
14. The Herpetic Eye Disease Study Group. Acyklovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 300–6.
15. Lairson D, Begley C, Reynolds T, et al. Prevention of herpes simplex virus eye disease. A cost-effectiveness analysis. *Arch Ophthalmol* 2003;121:108–12.
16. Van Rooij J, Rijnveld E, Remeijer L, et al. Effect of oral acyklovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis. *Ophthalmology* 2003;110:1916–9.
17. Schwab I, Raju V, McClung J. Indirect immunofluorescent antibody diagnosis of herpes simplex with upper tarsal and corneal scraping. *Ophthalmology* 1986;93:752–6.
18. Fox P, Khaw P, McBride B, et al. Tear and serum antibody levels in ocular herpetic infection: diagnostic precision of secretory IgA. *Br J Ophthalmol* 1986;70:584–8.
19. Elnifro E, Cooper R, Klapper P, et al. Multiplex polymerase chain reaction for diagnosis of viral and chlamydial keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;41:1818–22.
20. Tei M, Nishida K, Kinoshita S. Polymerase chain reaction detection of herpes simplex virus in tear fluid from atypical herpetic epithelial keratitis after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1996;122:732–5.
21. The Herpetic Eye Disease Study Group. A controlled trial of oral aciklovir for iridocyclitis caused by herpes simplex virus. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1063–72.
22. Van der Lelij A, Ooijman F, Kijlstra A, et al. Anterior uveitis with sectoral atrophy in the absence of keratitis. *Ophthalmology* 2000;107:1164–70.
23. Womack L, Liesegang T. Complications of herpes zoster ophthalmicus. *Arch Ophthalmol* 1983;101:42–5.
24. Cobo M, Foulks G, Liesegang T, et al. Oral acyklovir in the treatment of Acute herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1986;93:763–70.
25. Harding S, Porter S. Oral acyklovir in herpes zoster ophthalmicus. *Curr Eye Res* 1991;10:177–82.
26. Hoang-Xuan T, Büchi E, Herbort C, et al. Oral acyklovir for herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1992;99:1062–71.
27. Colin J, Prisant O, Cochener B, et al. Comparison of the efficacy and safety of valaciclovir and acyklovir of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 2000;107:1507–11.
28. Tyring S, Engst R, Corriveau C, et al. Famciclovir for ophthalmic zoster: a randomised controlled study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:756–81.
29. Neoh C, Harding S, Saunders D, et al. Comparison of topical and oral acyklovir in early herpes zoster ophthalmicus. *Eye* 1994;8:688–91.
30. Schwab I. Herpes zoster sine herpette. *Ophthalmology* 1997;104:1421–5.
31. Luu K, Scott I, Chaudry N, et al. Intravitreal antiviral injections as adjunctive therapy in the management of immunocompetent patients with necrotizing herpetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2000;129:811–3.
32. Tran T, Stanescu D, Caspers-Velu L, et al. Clinical characteristics of acute HSV-2 retinal necrosis. *Am J Ophthalmol* 2004;137:872–9.
33. Knox M, Chandler D, Short G, et al. Polymerase chain reaction-based assays of vitreous samples for the diagnosis of viral retinitis. *Ophthalmology* 1998;105:37–45.