

# Genital herpes

## Bakgrund och klinik

Genital herpes orsakas av herpes simplex virus typ 1 (HSV-1) och/eller typ 2 (HSV-2). Båda virus etablerar livslång persisterande infektion i sensoriska nervceller varifrån virus kan reaktiveras och ge kliniska symtom. HSV-1 är numera den vanligaste orsaken till genital herpes men HSV-2 är den virustyp som är mest benägen att ge upphov till återkommande genitala symtom. Vid typiska besvär ses välavgränsade tunnväggiga blåsor och sår på rodnad botten som inte ger upphov till ärr. Det kliniska utseendet skiljer sig inte mellan HSV-1- och HSV-2-infektion. Majoriteten av HSV-infekterade patienter har så lindriga symtom att herpes inte övervägs som orsak till besvären alternativt så har patienten en helt tyst infektion. Genital herpes är mer frekvent hos kvinnor än hos män.

Den primära infektionen hos den enskilda patienten kan variera från att vara helt asymtomatisk till att vara svår och långdragen med kraftig allmänpåverkan, feber, svullna lymfkörtlar och utbredda ömmande ofta symmetriska utslag. Inkubationstiden är 2–20 dagar (medel 6 dagar) och utan behandling kan symtomen kvarstå i 2–4 veckor. Recidiverande utbrott ses oftast inom ett mer välavgränsat område och läker inom en vecka men cervicit, uretrit, perianala sår och fissurer kan ses även vid återkommande utbrott. Viremi liksom neurologiskt engagemang kan förekomma både vid primär och återkommande infektion med tex meningit, myelit och radikulit som följd. Cirka hälften av patienterna anger prodromal-symtom, några timmar upp till 1–2 dagar, innan recidiv. Atypisk presentation av HSV finns och symtomen kan misstolkas som t.ex. urinvägsinfektion eller candida-vulvovaginit. Hos immunsupprimerade kan såren ofta bli stora och vulstiga. Den kliniska bilden kan således vara mycket varierande och herpes bör övervägas vid återkommande genitala, ospecifika besvär.

HSV-utsöndring kan påvisas även utan samtidiga genitala symtom och denna tysta utsöndring står för huvuddelen av virustransmissionen. Både de kliniska symptomen och den tysta virusutsöndringen minskar generellt med tiden. Smitta sker genom sexuell kontakt, inklusive oralsex. Förekomst av HSV-1 antikroppar skyddar inte mot HSV-2 infektion men kan mildra och förkorta de kliniska symtomen.

## Diagnostik

### Indikation för testning

Verifiering av HSV-1 och/eller HSV-2 rekommenderas på alla patienter där HSV kan misstänkas. Provtagning bör ske vid förekomst av genitala blåsor eller sår, vid recidiverande atypiska genitala symtom samt vid misstänkt primär herpesinfektion och vid icke-diagnostiserad recidiverande genital herpes. Typspecifik diagnos eftersträvas då prognosen är olika vid genital HSV-1- respektive HSV-2-infektion. Sexual anamnesen är viktig. Vid genital sårbildning misstänks i första hand HSV-infektion men tänk även på syfilis och hos MSM även LGV. Erbjud samtidig HIV-test och syfilis-serologi.

### Laboratoriediagnostik

PCR-teknik för att påvisa HSV-DNA är standard för direkt påvisning av HSV-1 och HSV-2. Vid korrekt provtagning uppnås i princip 100 % sensitivitet och specificitet. På de flesta virologiska laboratorier finns typspecifika antikroppsanalyser baserade på glykoprotein G-1 och G-2 tillgängliga. Dessa tester diskriminerar mellan HSV-1- och HSV-2-antikroppar. Antikroppsutveckling sker oftast inom 4 veckor men i enstaka fall kan det dröja upp till 6 månader.

## Provtagning

**PCR-diagnostik:** Steril pinne rullas mot botten av blås-sårbildning och stoppas i avsett rör enligt laboratoriets hänvisningar. DNA- testning är av värde så länge sårytan inte helt har läkt.

**Virusisolering:** Lägre känslighet än PCR. Användes tidigare som standardmetod men används numera bara vid behov av resistens-bestämning. Odlingen sker i cellkultur och utförs enbart på Virologiska laboratoriet, Sahlgrenska sjukhuset. Kontakta deras laboratorium för ytterligare information då metoden ställer krav på viabla virus samt snabb och kyld transport.

**Typsificerad HSV-serologi:** Påvisande av HSV-2-antikroppar talar för genital infektion medan HSV-1 antikroppar kan avspegla både genital och oral infektion. Serologisk provtagning kan i utvalda fall vara av värde t.ex. i parförhållanden där ena partnern har recidiverande genital HSV-infektion, men inte den andra. Det kan framför allt vara aktuellt om ena partnern är HSV-positiv och den andra är gravid utan känd HSV-infektion. Serologi kan även övervägas vid atypiska, återkommande genitella besvär, om man vill differentiera mellan en primär eller en etablerad infektion samt i de undantagsfall med täta skov då suppressionsbehandling är indicerad men där diagnosen inte kunnat verifieras med HSV-DNA-provtagning. I enstaka fall kan provet vara av värde för att påvisa om herpesinfektion över huvud taget föreligger.

## Behandling

Provtagning med typning till HSV-1 eller HSV-2 bör ske, innan behandling insätts men provsvaret behöver inte ha erhållits, innan behandling påbörjas vid misstänkt primärinfektion. Ett positivt provresultat krävs dock före insättning av behandling mot recidiverande utbrott och inför suppressionsbehandling. Antiviral behandling blev tillgänglig redan i mitten av 1980-talet. Resistensutveckling är ovanligt och ses främst hos immunsupprimerade patienter. Den vanligaste formen av resistens förorsakas av en förändring av tymidinkinas, det enzym som fosforilerar och därmed aktiverar den antivirala medicinen men mutationer i DNA- polymeras kan även förekomma. Vid resistent infektion kan högre antivirala doser och längre behandlingstider krävas. Natriumfoskarnet iv (Foscavir, licenspreparat) kan övervägas om antivirala medicinen inte alls fungerar. Fallrapporter har visat att även kräm imikvimod 5 % kan ha effekt mot resistent HSV.

## Indikation för behandling

### Primär herpesinfektion

Behandling kan påtagligt reducera och förkorta besvären vid primär infektion och är indicerat att sätta in, så länge infektionen är aktiv. Frikostighet med behandling rekommenderas då kliniska bilden talar för en symtomgivande herpesinfektion. Peroral behandling ges med valaciklovir 500 mg x 2, aciklovir 200 mg x 5 alt. 400 mg x 3, eller famciklovir 250 mg x 3. Behandlingstiden är 5–10 dagar. Tänk på att många patienter även behöver smärtstillande lokal eller peroral behandling.

Om patienten har mycket besvär bör man avvakta med spekulumundersökning. Vid behov ges ny tid för uppföljning och då kan t.ex. klamydiaprovtagning ske. Enstaka patienter med tex urinretention, meningism eller allmän påverkan kan behöva inläggande vård och intravenöst aciklovir (doser se FASS) kan då bli aktuellt.

### Recidiverande herpesutbrott

Vid få och korta utbrott är behandling sällan indicerad men vid mer uttalade besvär ges i samråd med patienten i första hand valaciklovir 500 mg x 2 som alternativ finns även aciklovir 200 mg x 5 alt. 400 mg x 3 eller famciklovir 125 mg x 2 per-oralt. Behandlingstid 2–5 dagar. Starta behandling tidigt för effekt. Data visar effekt även av en-dagsbehandling vid recidiv men då i högre doser.

## Suppressionsbehandling

Vid täta ( $\geq 6$  skov/år), långdragna eller komplicerade skov kan suppressionsbehandling vara indicerad. Peroral behandling kan ges med valaciklovir 250 mg x 2 alternativt 500 mg x 1 alternativt, aciklovir 400 mg x 2 eller famciklovir 250 mg x 2. Vid täta skov ( $\geq 10$  skov/år) är behandling uppdelad på två doser/dag att föredra.

Om patienten, trots suppressionsbehandling, får genombrott med herpes kan dosen ökas till valaciklovir 500 mg x 2 i 3 dagar alt. aciklovir 400 mg x 3. Suppressionsbehandlingen bör utvärderas avseende recidivfrekvens och svårighetsgrad efter 6–12 månaders kontinuerlig antiviral behandling. Minimiperioden för omprövning av behandlingsbehovet bör omfatta minst två recidiv. Suppressionsbehandlingen kan därefter återupptas hos patienter med fortsatt betydande sjukdomsbesvär. Suppressionsbehandling minskar även den tysta virusutsöndringen men risken för virustransmission till eventuell partner försvinner inte helt.

## Vid graviditet

Vid primär-infektion under graviditet eller under förlossning finns en betydande risk att fostret/barnet smittas. Vid recidiv finns också en smittöverföringsrisk framförallt i samband med förlossningen. Hur behandling skall ske måste alltid lösas individuellt och i samråd med obstetriker. Goda erfarenheter finns av aciklovirbehandling under graviditet och vid förlossning.

För riktlinjer se [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) (se behandlingsrekommendationer herpes simplex, herpes zoster) [www.infpreg.com](http://www.infpreg.com) eller [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se).

## Amning

Aciklovir och valaciklovir hör till grupp II och försiktighet rekommenderas vid behandling under amning. Famciklovir hör till grupp IVa och uppgift saknas om famciklovir passerar över i modersmjölk.

## Speciella överväganden

Behandlingsalternativ vid läkemedelsallergi: allergisk reaktion mot aciklovir, valaciklovir eller famciklovir (samtliga dessa hör till gruppen nukleosidanaloger) är extremt ovanligt. Om allergi föreligger finns inget riktigt bra alternativ, möjligen kan licenspreparatet natriumfoskarnet iv (hör till gruppen fosfonsyraderivat) övervägas om patienten har svåra besvär och behandling är av stor vikt. Desensitisering mot aciklovir finns beskrivet. Hos patienter, speciellt äldre, där njursvikt kan misstänkas eller hos patienter med känd njursjukdom finns risk för att neurotoxiska symtom uppstår. Vid misstänkt neuro-nefrotoxicitet rekommenderas koncentrationsbestämning av aciklovir och dess metabolit CMMG vilket utförs på avdelningen för klinisk farmakologi, KS Huddinge.

## Uppföljning

Efter diagnos är det väsentligt att informera patienten om genital herpes, recidivrisk, behandling och smittsamhet. Informera även om den s.k tysta virus-utsöndringen då smittan huvudsakligen sprids på detta sätt.

Lämna gärna en kopia på provsvaret till patienten då det underlättar för patienten, om den söker på en annan mottagning, för att få behandling. Vid eventuellt återbesök kan partnern erbjudas att komma med för information.

Kondom reducerar men tar inte bort risken för smitta.

Genital herpes lyder inte under smittskyddslagen och är därför inte anmälningspliktig.