

Raccomandazioni svizzere della presa a carico dell'infezione erpetica genitale e dell'infezione ad Herpes simplex del neonato

Forum svizzero per la presa a carico dell'infezione erpetica*

L'herpes genitale è riconosciuto come un problema medico di importanza crescente. La diagnosi e la presa a carico sono complesse. Le presenti raccomandazioni sono state elaborate da un gruppo interdisciplinare di specialisti e approvate da tutte le Società mediche svizzere coinvolte nella presa a carico di questi pazienti (v. Appendice). L'obiettivo è quello di migliorare la cura dei pazienti portatori di questa infezione, di ridurre la trasmissione orizzontale e verticale, e di diminuirne il peso psicosociale.

L'herpes genitale è una malattia virale acquisita tramite contatto muco-cutaneo. La primo-infezione ha varie presentazioni cliniche e nella maggior parte dei casi è asintomatica [3]. Se sintomatica, si manifesta con segni locali e spesso anche sistemici [4]. Entrambi i tipi di Herpes simplex (HSV-1 e HSV-2) possono causare una primo-infezione genitale, dove la proporzione di HSV-1 è in aumento in Europa [5, 6]. Questi virus infettano in modo latente i gangli sensitivi sacrali, dove si riattivano, con o senza sintomi. La frequenza delle recidive cliniche varia da paziente a paziente, e diminuisce con gli anni dopo la primo-infezione [7]. A livello genitale, l'HSV-2 si riattiva molto più frequentemente rispetto all'HSV-1. La prevalenza dell'HSV-1 e dell'HSV-2 può essere determinata tramite esami sierologici specifici per ognuno dei due tipi di virus. Circa il 70% degli adulti svizzeri sono infettati dall'HSV-1, e circa il 20% dall'HSV-2 [8]. Su 25 adulti svizzeri, uno presenta un herpes genitale recidivante diagnosticato, tre presentano un herpes genitale non diagnosticato, ed uno presenta un'infezione veramente asintomatica.

1. Introduzione

Questo documento è destinato ai medici pratici. Le raccomandazioni sono state elaborate sulla base delle direttive [1, 2] recentemente pubblicate in Europa e negli Stati Uniti, prendono tuttavia in considerazione i recenti sviluppi nella virologia, nella pratica clinica e nel trattamento delle infezioni erpetiche, così come le caratteristiche peculiari della Farmacopea svizzera. La qualità dell'evidenza scientifica e quella delle raccomandazioni sono state esaminate e codificate secondo gli standard stabiliti (tab. 1).

Tabella 1
Evidenza e raccomandazioni.

Livello di evidenza	Tipo di studio
I	Studio randomizzato e controllato (o esame sistematico di tali studi)
II	Studio controllato, ma non randomizzato
III	Studio prospettico di coorte
IV	Studio retrospettivo di coorte o studio caso-controllo
V	Studi di casi, opinione di esperti
Livello di raccomandazione	Evidenza
A	Buona evidenza a supporto delle raccomandazioni (in generale basate sul livello di evidenza I)
B	Debole evidenza a supporto delle raccomandazioni (in generale basate sul livello di evidenza II o III)
C	Evidenza insufficiente; le raccomandazioni possono essere fatte su altre basi
D	Debole evidenza contro le raccomandazioni (in generale basate sul livello di evidenza II o III)
E	Buona evidenza contro le raccomandazioni (in generale basate sul livello di evidenza I)

* Membri del Forum svizzero per la presa a carico dell'infezione erpetica:
S. Büchner, Dermatologia, Ospedale Universitario di Basilea;
P. Erni, GlaxoSmithKline, Münchenbuchsee; J. Garweg, Clinica Oftalmologia, Inselspital Berna;
S. Gerber, Ginecologia e Ostetricia, CHUV Losanna; H. H. Hirsch, Policlinico di Medicina Interna, Ospedale Universitario di Basilea;
W. Kempf, Dermatologia, Ospedale Universitario di Zurigo;
C. Kind, Ospedale Pediatrico della Svizzera Orientale, S. Gallo;
U. Lauper, Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Universitario di Zurigo; S. Lautenschlager, Ambulatorio Dermatologico Triemli, Zurigo; P. Meylan, Medicina interna, CHUV Losanna; D. Nadal, Malattie infettive e Igiene Ospedaliere, Clinica Pediatrica Universitaria Zurigo; P. Reusser, Medicina Interna, Ospedale del Giura di Porrentruy; W. Wunderli, HUG Ginevra.
Con il sostegno della GlaxoSmithKline SA.

Corrispondenza:
Prof. Dr. S. Büchner
Universitätsspital Basel
Dermatologische Poliklinik
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
Tel. 061 265 40 87
Fax 061 265 57 42
E-mail: sbuechner@uhbs.ch

2. Trasmissione

Un rischio di trasmissione esiste anche in assenza di sintomi. La maggior parte delle infezioni orizzontali (fra partner) o verticali (da madre a bambino) avviene durante un'infezione asintomatica [9, 10] (III). Il rischio di trasmissione da uomo a donna è approssimativamente cinque volte maggiore che non viceversa (III). I preservativi in latex diminuiscono il rischio di infezione (C). Secondo uno studio [11] (I), l'utilizzo di preservativi in latex in almeno il 25% dei rapporti sessuali riduce il rischio di trasmissione da uomo a donna. L'efficacia del preservativo nella prevenzione della trasmissione della malattia da donna a uomo non è stata valutata. Il trattamento soppressivo con valaciclovir diminuisce la trasmissione dell'HSV-2 fra partner sierodiscordanti del 50% [12] (I). L'aumento della prevalenza delle pratiche di sesso orale spiega l'aumento della frequenza delle primo-infezioni erpetiche genitali ad HSV-1 negli USA [13] (III). Una precedente infezione ad HSV-1 sembra non proteggere da una successiva infezione da HSV-2, tuttavia diminuisce la probabilità di una malattia erpetica sintomatica [3].

L'herpes genitale favorisce la trasmissione dell'HIV nei soggetti sieropositivi per HSV-2 [14] (III). Di conseguenza, le misure che prevengono la trasmissione dell'HSV-2 contribuiscono indirettamente alla prevenzione della trasmissione dell'HIV (B).

3. Diagnosi

3.1 Anamnesi e presentazioni cliniche

3.1.1 Primo-infezione

In più della metà dei pazienti, la primo-infezione passa inosservata [3]. Se sintomatica, una primo-infezione erpetica genitale compare da 3 giorni a 2 settimane dopo l'esposizione ad un partner sessuale infetto, e si manifesta con vesciche raggruppate e dolenti, che si trasformano in ulcere nell'arco di alcuni giorni. Una primo-infezione è tipicamente severa, con multiple ed estese ulcerazioni e con linfadenopatie inguinali dolenti. Più della metà dei pazienti lamenta dei sintomi sistemici. Fino al 20% dei casi presentano una disuria, alcuni sviluppano una franca ritenzione urinaria, ed una minoranza sviluppa una meningite asettica [15]. La guarigione completa delle lesioni è raggiunta dopo 3 settimane. La presentazione clinica è identica per l'infezione ad HSV-1 e ad HSV-2.

Un'infezione inaugurale, definita come un'infezione con un tipo di HSV in presenza di

anticorpi contro l'alto tipo di HSV (tab. 2), è clinicamente più blanda, i sintomi sistemici sono meno frequenti. Nella pratica, la distinzione clinica fra primo-infezione e infezione inaugurale può risultare impossibile.

3.1.2 Herpes genitale recidivante

L'HSV si può riattivare nel tratto genitale in modo asintomatico o sintomatico. I sintomi classici consistono in vesciche raggruppate, che si trasformano nel decorso in ulcere e poi in croste. Le lesioni sono tipicamente in numero minore e più piccole rispetto alla primo-infezione. Sintomi sistemici sono rari [16]. Fino all'89% dei pazienti che hanno presentato una primo-infezione sintomatica da HSV-2, presenteranno delle recidive sintomatiche, con frequenza e gravità variabili [17] (III). La frequenza di recidive nella regione genitale è molto più alta per l'HSV-1 che non per l'HSV-2 [18] (III). Una recidiva è spesso preannunciata da prodromi di bruciore o formicolio nella futura localizzazione delle vesciche, oppure da un dolore nevralgico.

Tuttavia, in molti pazienti, le lesioni e la loro localizzazione sono meno tipiche, e possono non essere riconosciute come herpes genitale se non viene raccolta un'anamnesi precisa e non vengono eseguiti esami diagnostici appropriati [16, 19, 20] (III). Se i pazienti che negano di aver mai avuto un herpes genitale, ma che presentano una sierologia positiva per HSV-2, vengono informati dettagliatamente circa il loro stato, la metà di essi riconoscerà poi le lesioni erpetiche nelle successive recidive [20] (III).

Cosiddette localizzazioni atipiche (natiche, cosce o regione anale) sono relativamente frequenti (fino al 61% dei casi nelle donne) e a volte sono accompagnate da una nevralgia [21] (IV). Esami di laboratorio a conferma dell'infezione erpetica sono pertanto giustificati in questi casi (C).

Le presentazioni atipiche diventano più frequenti con l'aumentare della prevalenza di deficienze immunitarie, come ad esempio nei pazienti che hanno subito un trapianto d'organo o in quelli portatori di un'infezione HIV. In queste situazioni si ritrovano lesioni croniche e più estese.

La classificazione delle varie forme di infezione erpetica genitale è riportata nella tabella 2.

3.2 Esami di laboratorio di ricerca dell'infezione ad Herpes simplex

L'infezione erpetica può essere identificata direttamente tramite ricerca del virus o di uno dei suoi componenti (tab. 3), oppure indirettamente tramite ricerca degli anticorpi specifici per il virus nel siero [22–24].

3.2.1 Ricerca del virus

Esistono molti metodi di ricerca del virus. Tutti sono varianti di uno dei tre metodi di base:

- coltura del virus;
- ricerca dell'antigene virale tramite anticorpi specifici (metodi enzimatici o immunofluorescenza);
- identificazione di sequenze del genoma virale dopo amplificazione enzimatica (reazione a catena della polimerasi, PCR).

Le caratteristiche e le indicazioni d'utilizzo di questi metodi sono presentati nella tabella 3.

3.2.2 Ricerca degli anticorpi

L'infezione ad HSV-1 o HSV-2 può essere diagnosticata in assenza di lesioni nel paziente o nel partner sessuale tramite ricerca di anticorpi IgG tipo-specifici diretti contro la glicoproteina G dell'HSV-1 (gG-1), oppure contro la glicoproteina G dell'HSV-2 (gG-2). Nella maggior parte dei prodotti in commercio in grado di distinguere le IgG tipo-specifiche, vengono utilizzate delle glicoproteine ricombinanti (vedi le liste pubblicate dall'Ufficio Federale della Sanità Pubblica e da Swissmedic: www.bag.admin.ch/md/ind/list_h.pdf).

Benché venga attribuita importanza alla ricerca delle IgG tipo-specifiche nei partner sessuali e nella cura delle malattie sessualmente trasmissibili, occorre ricordare che vi sono alcuni limiti nell'utilità delle sierologie tipo-specifiche. In presenza di un risultato sierologico negativo per un tipo di virus (HSV-1 o HSV-2), non si può automaticamente concludere per una primo-infezione, poiché:

- Una risposta immunitaria tipo-specifica può necessitare di settimane fino a mesi per svilupparsi completamente dopo una primo-infezione. Le IgG contro la gG-2 si ritrovano in media dopo 8 settimane, quelle contro la gG-1 dopo più tempo ancora. Inoltre una terapia antivirale può ritardare ulteriormente la sierconversione.
- Le IgG contro la gG-1 e la gG-2 possono gradualmente scomparire. Perciò gli anticorpi possono essere assenti in un paziente portatore di un'infezione latente che non abbia avuto una riesposizione da molto tempo o che non abbia mai presentato una riattivazione dell'infezione latente [25].
- In casi molto rari, la risposta anticorpale non è diretta contro la glicoproteina (gG-2) utilizzata nel test.

Tabella 2

Classificazione delle infezioni erpetiche genitali.

Manifestazioni cliniche	Tipo di HSV	Anticorpi anti-HSV	Classificazione dell'infezione
Sintomi riconosciuti come herpes genitale: primo episodio	HSV-2	Assenti	Primo-infezione ad HSV-2
	HSV-1	Assenti	Primo-infezione ad HSV-1
	HSV-2	HSV-2	Non primo-infezione ad HSV-2
	HSV-1	HSV-1	Non primo-infezione ad HSV-1
	HSV-2	HSV-1	Infezione inaugurale ad HSV-2
Sintomi riconosciuti come herpes genitale: herpes recidivante	HSV-2	HSV-2 con o senza HSV-1	Recidiva di HSV-2
	HSV-1	HSV-1 con o senza HSV-2	Recidiva di HSV-1
Nessun episodio di herpes genitale	HSV-2	HSV-2 con o senza HSV-1 (in teoria anche nessuno)	Portatore asintomatico contagioso di HSV-2
	HSV-1	HSV-1 con o senza HSV-2 (in teoria anche nessuno)	Portatore asintomatico contagioso di HSV-1
Sintomi non riconosciuti come herpes genitale	HSV-2	HSV-2 con o senza HSV-1 (in teoria anche nessuno)	Infezione sintomatica genitale non riconosciuta ad HSV-2
	HSV-1	HSV-1 con o senza HSV-2 (in teoria anche nessuno)	Infezione sintomatica genitale non riconosciuta ad HSV-1

Tabella 3
Ricerca del virus

Metodo	Tessuto da analizzare	Sensitività [22–24]	Specificità	Vantaggi	Svantaggi
Ricerca del virus tramite coltura cellulare (Prezzo: 80 punti)	Lesioni cutanee/mucosali (stadio) – contenuto della vescica – ulcere – croste – mucosa intatta Biopsie Striscio congiuntivale /raschiatura corneale Neonati: v. capitolo 8	>90% 80% 40% <40% 40–80% non nota	>95%	– facilità di raccolta del campione – tipizzazione e determinazione della resistenza fenotipica possibili	– ottenibile solo in laboratori specializzati – necessità di mezzo di trasporto per il virus – necessità di trasporto rapido, refrigerato, protetto dalla luce – risultato ottenibile dopo 2–7 giorni – inadatto per il liquido cerebro-spinale – necessità di accordo con il laboratorio
Ricerca dell'antigene tramite ELISA° (Prezzo: 35 punti)	Strisci di lesioni, contenuto e base della vescica	41–80%	80%	– semplicità di raccolta del campione – rapidità (possibile in <4 h) – tipizzazione possibile	– adatta solo a vesciche fresche
Immunofluorescenza (ricerca delle cellule infettate) (Prezzo: 25 punti)	Strisci, preparati istologici tissutali, strisci della base della vescica	41–70%	>95%	– rapidità (possibile <4 h) – tipizzazione possibile	– adatta solo a vesciche fresche – ottenibile solo in laboratori specializzati – tecnicamente impegnativa – non standardizzata
Reazione della polimerasi a catena (PCR) (Prezzo: 170 punti)	Liquido cerebro-spinale Umor acqueo o vitreo Lesioni cutanee, contenuto vescicolare o mucosa intatta	98% * *	>95% >99%	– metodo più sensibile – risultato entro 24 h – nessuna misura particolare necessaria per il trasporto – utilizzabile fino ad alcuni giorni dopo l'inizio della terapia – tipizzazione e determinazione della resistenza genotipica possibili – non validata per tutti i tipi di campione	– ottenibile solo in laboratori specializzati – non standardizzata – rischio di contaminazione – metodo di scelta per il liquido cerebro-spinale

° ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; * più sensibile di circa il 20% rispetto alla coltura cellulare.

4. Terapia dell'herpes genitale

I medicinali antivirali sono centrali nella terapia dell'herpes genitale. Il medico deve tenere conto del paziente (immunocompetente, immunocompromesso, in gravidanza, neonato), dello stadio dell'infezione (primo-infezione o recidiva), e dell'obiettivo del trattamento (terapeutico-episodico, profilattico-soppressivo).

I medicinali sistemici antivirali diminuiscono i segni e i sintomi di una primo-infezione erpetica genitale ed anche – in minor grado – delle recidive. Usati come terapia soppressiva, essi diminuiscono in modo significativo la frequenza delle recidive. Non eradicano l'infezione latente, né influiscono sulla frequenza o sulla gravità delle recidive dopo essere stati interrotti. Studi randomizzati indicano che tre medicinali hanno un'efficacia clinica simile sull'herpes genitale: l'aciclovir, il valaciclovir e il famciclovir. Il valaciclovir, un estere L-valina dell'aciclovir, ha una biodisponibilità significativamente migliore rispetto all'aciclovir. Il famciclovir, un estere del penciclovir («prodrug»), ha anch'esso un'alta biodisponibilità.

La terapia topica con medicinali antivirali non ha un beneficio clinico dimostrabile [26] (I) e non è pertanto raccomandata (E).

4.1 Terapie della primo-infezione

La sintomatologia solitamente importante giustifica il trattamento antivirale sistemico. Occorre iniziarlo il più presto possibile, senza attendere i risultati di laboratorio (A). I sintomi scompaiono quasi una settimana prima rispetto al decorso spontanea se la terapia viene iniziata entro 5 giorni dall'apparizione dei sintomi [27–30]. Le terapie raccomandate sono elencate nella tabella 4. Il dosaggio del valaciclovir di 1000 mg due volte al giorno utilizzato negli USA è dedotto dallo studio di Fife ed altri [30] (A). Il dosaggio di 500 mg due volte al giorno è preferito in Europa (A). L'efficacia clinica di 500 mg due volte al giorno è stata confermata in uno studio controllato [32] (I). Il valaciclovir dosato 500 mg due volte al giorno produce una concentrazione plasmatica più elevata rispetto all'aciclovir dosato 200 mg cinque volte al giorno [31]. Se il quadro clinico si protrae, con persistenza delle lesioni, in particolar modo nei pazienti immunocompromessi, il trattamento può venir continuato per almeno 14 giorni. L'efficacia dell'aciclovir, del valaciclovir e del famciclovir sembra essere simile, così che la scelta si basa sulla tolleranza, sulla compliance e sui costi. Il trattamento del primo episodio non influisce sulla frequenza delle future recidive [33–35] (I).

Si raccomanda l'uso di analgesici. Gli anestetici locali vanno usati con prudenza per evitare lo svilupparsi di reazioni di ipersensibilità. Un trattamento locale antisettico ed antinfiammatorio con soluzioni contenenti iodio o astringenti (tannino) applicate con bagni o impacchi, è pure raccomandato (C).

4.2 Terapia delle recidive

Secondo il grado di severità delle recidive, sono indicate una terapia orale antivirale episodica o soppressiva, oppure una terapia locale sintomatica. Il tipo di trattamento viene scelto dopo aver discusso ciascuna opzione con il paziente. Il trattamento episodico per 2–5 giorni (tab. 4), che viene iniziato dal paziente entro 24 ore dall'apparizione dei sintomi, può abbreviare la durata di un episodio di 1 o 2 giorni [29, 36–42]. Il trattamento soppressivo può prevenire circa l'80% delle recidive, ed ha un'efficacia molto maggiore sulla morbilità associata all'herpes genitale che non il trattamento episodico [43] (I).

4.2.1 Trattamento episodico

Poiché l'assunzione del farmaco deve essere iniziata senza ritardo all'apparizione dei sintomi, occorre fornire al paziente una confezione iniziale del medicamento antivirale, oppure una prescrizione con istruzioni appropriate (tab. 4) [37–42] (C).

4.2.2 Terapia soppressiva

Nei pazienti con recidive frequenti (>6 all'anno), il trattamento soppressivo riduce la frequenza delle recidive del 70–80% [44] (I). La sicurezza e l'efficacia di questo trattamento sono state studiate per un periodo di più di 10 anni per l'aciclovir [45] e per un periodo di più di un anno per il valaciclovir e il famciclovir [29, 44, 46–48]. Il valaciclovir dosato 250 mg due volte al giorno è leggermente più efficace che non dosato 500 mg una sola volta al giorno, ed è pertanto raccomandato per i pazienti con più di 10 recidive all'anno [44] (A). Il trattamento soppressivo migliora la qualità di vita [49] (I). La frequenza delle recidive diminuisce con il numero degli anni intercorsi dalla primo-infezione [7]. Questo dato suggerisce che il trattamento soppressivo dovrebbe venir interrotto per un periodo (aspettando almeno 2 recidive) dopo 6–12 mesi per poter stimare la frequenza rimanente delle recidive [50] (B). Il trattamento soppressivo può venir ripreso nel caso le recidive fossero ancora frequenti oppure molto sintomatiche. Questo trattamento non causa né effetti secondari rilevanti né selezione di ceppi resistenti [51] (IV).

Il trattamento soppressivo con valaciclovir somministrato a soggetti con recidive, ha un ulteriore impatto importante: la riduzione della trasmissione di HSV-2 genitale in coppie monogame sierodiscordanti. Una dose quotidiana unica di valaciclovir riduce del 50% la trasmissione dell'HSV-2 e del 75% le infezioni sintomatiche ad HSV-2 [12] (I).

4.3 Terapia nel paziente immunocompromesso

Nel paziente immunocompromesso, ed in particolare nel caso dell'HIV avanzato, si osservano lesioni croniche e severe. Un trattamento episodico o soppressivo è generalmente raccomandato per questi pazienti [29] (B). La somministrazione intravenosa può essere necessaria nei casi gravi (come per esempio la disseminazione viscerale) o in casi di impossibilità ad assumere i medicinali per via orale (tab. 4). Il rischio di

selezione di ceppi resistenti aumenta con il grado di immunosoppressione e con il numero di cicli di terapie antivirali assunti. Se non si ottiene una risposta clinica con il trattamento standard, occorre consultare uno specialista con esperienza in questo specifico campo (C).

5. Informazione e consigli al paziente

Informare e consigliare fanno parte integrante del trattamento dell'herpes genitale, con due obiettivi: aiutare il paziente ad affrontare la malattia e prevenire la trasmissione sessuale e perinatale [59]. In generale, un'informazione esauriente e dei consigli non possono essere dati in un'unica consultazione. Molti pazienti utilizzano fonti di informazione supplementari come volantini e siti internet (per esempio, www.herpessalliance.org e www.herpessnet.ch).

Tabella 4
Trattamento dell'herpes genitale.

	Primo episodio	Recidive
<i>Soggetti immunocompetenti</i>		
Trattamento episodico	<i>Schemi approvati in Svizzera:</i> Aciclovir orale 200 mg 5 × die per 5–10 d [27, 34] (A) Valaciclovir 500 mg 2 × die per 5–10 d (A) Famciclovir 250 mg 3 × die per 5–10 d (C*) Aciclovir iv 5 mg/kg 3 × die per 5 d [28, 35] (A)	<i>Schemi approvati in Svizzera:</i> Aciclovir orale 200 mg 5 × die per 5 d [38, 39] (A) Valaciclovir 500 mg 2 × die per 3–5 d [37, 42] (A) Famciclovir 125 mg 2 × die per 5 d [40] (A)
	<i>Altri schemi:</i> Aciclovir orale 400 mg 3 × die per 7–10 d (C) Valaciclovir 1000 mg 2 × die per 7–10 d [30] (A)	<i>Altri schemi:</i> Aciclovir orale 400 mg 3 × die per 5 d (C) Aciclovir orale 800 mg 3 × die per 2 d [41] (A)
Trattamento soppressivo (raccomandato se >6 recidive/anno o serie ripercussioni sulla qualità di vita)	–	Aciclovir orale 400 mg 2 × die [52, 53] (A) Valaciclovir 250 mg 2 × die (>10 recidive/anno) o 500 mg 1 × die (<10 recidive/anno) [37] (A) Famciclovir 250 mg 2 × die [47, 48] (A)
<i>Soggetti immunocompromessi</i>		
Trattamento episodico	Consultazione con specialista/-i (C)	Aciclovir iv 5 mg/kg 3 × die [54] (A) Aciclovir 400 mg 5 × die [55] (A) Valaciclovir 1000 mg 2 × die [56] (C) Famciclovir 500 mg 2 × die [57] (A, pazienti con AIDS)
Trattamento soppressivo	–	Aciclovir 400–800 mg 2–3 × die [54] Valaciclovir 500 mg 2 × die (A*) Famciclovir 500 mg 2 × die [58] (A)
Trattamento sintomatico	Analgesci, antisettici e antinfiammatori locali (C)	Analgesci, antisettici e antinfiammatori locali (C)
<i>Gravidanza</i>		
Trattamento episodico	Aciclovir orale 200 mg 5 × die per 10 d Valaciclovir 500 mg 2 × die per 10 d°	Aciclovir orale 200 mg 5 × die per 5 d Valaciclovir 500 mg 2 × die per 5 d
Trattamento soppressivo (dalla 36ª settimana fino al parto)	Aciclovir orale 400 mg 3 × die Valaciclovir 250 mg 2 × die	Aciclovir orale 400 mg 3 × die Valaciclovir 250 mg 2 × die
* pubblicato come riassunto, citato in [29]; ° Archivio gravidanza aciclovir e valaciclovir, 1° giugno 1984–30 aprile 1999.		

Il peso psicosociale dell'herpes genitale non va sottovalutato. La malattia è spesso sentita come stigmatizzante e diminuisce la qualità di vita. Le spiegazioni e i consigli aiutano il paziente a meglio capire i sentimenti negativi legati alla malattia recidivante [60] (B). Occorre anche spiegare al paziente che l'HSV-2 non ha un ruolo patogenetico nel carcinoma della cervice (A).

I punti da discutere con il paziente sono presentati nella tabella 5 (checklist del «counseling» al paziente).

6. Trattamento del partner

Occorre informare anche i partner sessuali. I partner sintomatici vanno trattati come il paziente indice. I partner asintomatici vanno interrogati circa la presenza in passato di lesioni genitali e istruiti a riconoscere le lesioni erpetiche. Occorre offrir loro un esame sierologico tipo-specifico (C).

7. L'herpes genitale in gravidanza

7.1 Trasmissione verticale

Sia l'HSV-1 che l'HSV-2 possono essere trasmessi dalla madre al neonato durante il parto e causare infezioni gravi. In Svizzera, l'incidenza dell'infezione erpetica neonatale è apparentemente bassa, secondo uno studio di sorveglianza attualmente in corso a livello nazionale [61].

Il rischio di trasmissione dipende dalle caratteristiche dell'episodio in atto (una primo-infezione ha un rischio molto maggiore che non una recidiva) e dal tipo del virus (HSV-1 > HSV-2). Nei casi dove il virus viene identificato solo al momento del parto, il rischio di trasmissione può variare fra il 30% in una primo-infezione e <1% in una recidiva [62, 63]. Il rischio di trasmissione è minore se il parto avviene tramite taglio cesareo (OR 0,14 95%, CI 0,02–1,08) [62] (III).

7.2 Stima del rischio per il neonato

La distinzione clinica fra primo-infezione, infezione inaugurale con l'altro tipo di HSV e recidiva durante la gravidanza non è possibile. Tuttavia, questa distinzione è di massima importanza per la valutazione del rischio per il neonato (III). Una prima manifestazione clinica di herpes genitale durante la gravidanza non corrisponde nella maggior parte dei casi ad una primo-infezione [64]. La più parte delle primo-infezioni infatti sono asintomatiche [63]. Un

episodio che clinicamente sembra essere una recidiva, può invece essere una infezione inaugurale con l'altro sierotipo del virus e presentare quindi un rischio sensibilmente più elevato per il neonato [62]. Sulla base di questi dati, non è logico trattare una primo-infezione ed una recidiva in modo differente durante la gravidanza. Questo cade se il tipo di infezione può essere stabilito tramite tipizzazione del virus e determinazione degli anticorpi tipo-specifici.

Né uno screening sierologico né uno virologico (coltura o PCR) della madre prima del parto permettono un'attendibile identificazione dei neonati a rischio di un'infezione erpetica neonatale [62] (III). Pertanto una tale ricerca non può essere raccomandata come routine (D). È allo studio attualmente il valore di uno screening sierologico all'inizio della gravidanza per identificare le donne a rischio di una primo-infezione.

7.3 Trattamento dell'herpes genitale, primo-infezione o recidiva, in gravidanza

7.3.1 Trattamento dell'episodio clinico

Le donne gravide che presentano un primo episodio clinico oppure una recidiva possono essere trattate con aciclovir o valaciclovir ai dosaggi raccomandati (tab. 4). Non è stato associato a questi trattamenti un eccessivo rischio per il feto [65, 66].

7.3.2 Trattamento soppressivo

Studi randomizzati hanno mostrato che un trattamento soppressivo a partire dalla 36^a settimana fino al parto riduce la frequenza di manifestazioni cliniche e la contagiosità al momento del parto e, in molti casi, un taglio cesareo può essere evitato [67–70] (I) (A).

7.3.3 Tipo di parto

Un'anamnesi positiva per herpes genitale in assenza di sintomi (lesioni attive oppure dolore o bruciore prodromale) all'inizio del parto non deve venire considerata un'indicazione per un taglio cesareo elettivo [70] (E). Se al momento del parto sono presenti delle lesioni erpetiche cliniche, se gli esami di ricerca del virus sono positivi, oppure entrambe le cose, allora il taglio cesareo è una misura preventiva efficace [62] (III) e pertanto indicata (B). Dopo la rottura delle membrane, se nel caso in cui si possa considerare che i polmoni fetali sono maturi (in base all'età del feto), un taglio cesareo deve essere effettuato il più presto possibile e non oltre le 4–6 ore [69] (B).

Tabella 5
Checklist del «counseling» al paziente.

Argomento da discutere	Approccio
<i>Decorso naturale ed epidemiologia</i>	
Decorso e forme della malattia	<p>spiegare il potenziale di recidive, la contagiosità nella fase asintomatica ed il rischio di trasmissione</p> <p>menzionare che l'herpes genitale può essere causato dall'HSV-1 o dall'HSV-2</p> <p>sottolineare che una persona su sei a livello mondiale è infettata</p> <p>enfaticizzare che ca. l'80% delle infezioni non vengono riconosciute perché oligo- o asintomatiche</p>
Informazioni al partner sessuale	<p>motivare il paziente a riferire all'attuale e ai futuri partner sessuali circa il proprio stato di portatore di infezione</p> <p>riferire ai partner sessuali del paziente che potrebbero essere portatori dell'infezione anche se asintomatici</p> <p>un esame sierologico tipo-specifico può essere utile per decidere le precauzioni da adottare</p>
Contagiosità del paziente asintomatico	<p>spiegare che la maggior parte delle trasmissioni avvengono da parte del paziente asintomatico</p> <p>la contagiosità nella fase asintomatica è più frequente nel primo anno dopo la primo-infezione, nei pazienti immunocompromessi e nei pazienti con recidive frequenti (>12/anno)</p> <p>menzionare che l'HSV-2 è secreto in modo asintomatico nelle mucose genitali più frequentemente che l'HSV-1</p>
Modo di trasmissione	<p>spiegare che la trasmissione avviene a livello genitale per contatto cutaneo (anche in assenza di penetrazione, p.es. durante il «petting»)</p> <p>la trasmissione avviene anche per contatto urogenitale e tutte le regioni del corpo possono essere coinvolte nel caso di (auto)inoculazione inavvertita</p> <p>enfaticizzare che la secrezione del virus è praticamente certa se vi sono sintomi prodromali o lesioni, così che occorrerebbe rinunciare al contatto sessuale con partner non infetti durante questi periodi</p>
Uso del preservativo	spiegare che il preservativo in latex può ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione dall'uomo alla donna
Herpes neonatale	<p>spiegare che l'Herpes neonatorum è la complicanza più grave, anche se rara</p> <p>le donne gravide o in età fertile che sono infette devono informare il ginecologo, l'ostetrica e il pediatra</p> <p>le donne gravide non infette dall'HSV-2 devono prestare attenzione al pericolo di contatti sessuali (genitali od urogenitali) con partner infetti (specialmente nell'ultimo trimestre della gravidanza)</p>
Sintomi atipici	i soggetti asintomatici con una diagnosi sierologica di infezione ad HSV-2 devono esserne informati e le possibili manifestazioni cutanee (comprese le forme atipiche) devono essere elencate loro
<i>Opzioni terapeutiche</i>	
Opzioni	illustrare le diverse opzioni terapeutiche (terapia antivirale episodica, terapia soppressiva, terapia locale sintomatica)
Terapia soppressiva	<p>spiegare che delle recidive possono avvenire malgrado la terapia soppressiva, e che normalmente durano solo pochi giorni</p> <p>nel caso di recidiva, la dose del medicamento deve essere temporaneamente aumentata a quella usata per il trattamento episodico (tab. 4)</p> <p>enfaticizzare che la terapia soppressiva non altera il decorso naturale dell'infezione e che bisogna aspettarsi delle recidive dopo la sua interruzione</p> <p>benché la frequenza delle recidive normalmente diminuisca con il tempo in modo variabile da paziente a paziente, alcuni pazienti presentano recidive frequenti dopo l'interruzione della terapia soppressiva, nel qual caso la terapia può essere ripresa</p>
Effetti sulla contagiosità	sottolineare che il trattamento soppressivo diminuisce la contagiosità in modo significativo (1) e riduce il rischio di trasmissione del 50% [12]
Tolleranza	rassicurare il paziente che gli effetti collaterali della terapia soppressiva sono molto rari e che non sono riportati problemi di resistenze nei pazienti immunocompetenti

Nel caso invece i polmoni siano immaturi, non ci sono criteri stabiliti sulla base dei quali poter decidere come procedere. Proseguire la gravidanza rappresenta un piccolo rischio di una infezione erpetica fetale/neonatale manifesta, malgrado una terapia antivirale alla madre (con o senza induzione della maturazione polmonare con corticosteroidi). Questo rischio deve essere soppesato rispetto al rischio (che dipende principalmente dall'età del feto) di un parto immediato tramite taglio cesareo [69]. Il rischio di un atteggiamento aspettativo nella gestione delle donne gravide con herpes genitali recidivanti e rottura prematura delle membrane, è probabilmente piccolo [70] (IV) (B). Per questi casi complessi si raccomanda il trasferimento immediato verso un centro specializzato (C).

Fintanto che le membrane sono intatte e le contrazioni non sono iniziate, una recidiva di herpes genitale nelle ultime settimane di gravidanza non deve venire considerata un'indicazione per un taglio cesareo elettivo [70] (D). Occorre ricordare che fino alla 37^a e 38^a settimana di gravidanza persiste un sostanziale rischio di sindrome di distress respiratorio neonatale, rischio che chiaramente aumenta se il parto avviene tramite taglio cesareo [71] (III).

Dopo una recidiva erpetica in gravidanza, il parto vaginale è possibile dal momento in cui e per il tempo in cui non sono presenti delle lesioni erpetiche cliniche. Se tuttavia una primo-infezione o un'infezione inaugurale erpetica nel terzo trimestre è certa o molto probabile, il modo migliore di procedere non è stabilito. La maggior parte delle linee guida propongono un taglio cesareo per tutte le donne che sviluppano una primo-infezione clinica nelle ultime 4–6 settimane di gravidanza [1, 72–76] (IV) (C). Tuttavia alcuni esperti ritengono che il feto sia a rischio dal momento del parto vaginale fino all'apparizione degli anticorpi IgG tipospecifici, che può necessitare fino a 8–12 settimane di tempo [77] (C).

8. Infezione neonatale ad Herpes simplex

8.1 Presentazioni cliniche

Esistono tre manifestazioni cliniche dell'infezione erpetica neonatale. La forma più frequente (50% dei casi) e meno grave è quella che rimane localizzata alla cute e/o agli occhi e alla bocca. La forma che coinvolge principalmente il sistema nervoso centrale, l'encefalite neonatale (33%), si manifesta con sonnolenza e crisi epilettiche e, in molti casi, lascia delle sequele tardive. La forma disseminata (17%) ha una letalità elevata

ed è associata ad epatite, polmonite, coagulazione intravasale disseminata e shock [78].

Al momento della diagnosi, i sintomi sono in sequenza in ordine di frequenza: vesciche cutanee 68%, febbre 39%, sonnolenza 38%, crisi epilettiche 27%, congiuntivite 19%, polmonite 13%, coagulazione intravasale disseminata 11%.

Occasionalmente i sintomi possono essere già presenti alla nascita, ma nel 60% dei casi si manifestano oltre 5 giorni dopo la nascita, a volte fino alle 4–6 settimane di vita [79] (III).

8.2 Procedure diagnostiche

8.2.1 Procedere nei casi di certa esposizione perinatale all'HSV

Si raccomanda di eseguire degli strisci per coltura della congiuntiva, dell'orofaringe e del retto del neonato nel caso la madre presenti un chiaro herpes genitale o sia contagiosa al momento del parto. Al fine di poter dimostrare una trasmissione verticale (e non semplicemente una contaminazione), gli strisci vanno eseguiti quando il neonato ha 24–48 ore di vita [69] (C).

Occorre ricercare attentamente e per un tempo sufficiente (fino all'età di 4–6 settimane) nel neonato i sintomi di una possibile infezione erpetica neonatale. I genitori vanno istruiti in questo senso quando il neonato viene dimesso dall'ospedale (B).

8.2.2 Procedere nei casi con sintomi sospetti di un'infezione erpetica

Poiché la maggior parte delle infezioni erpetiche neonatali avvengono senza che la madre abbia un'anamnesi positiva per herpes genitale [63], un'infezione ad HSV deve venir sospettata immediatamente se il neonato presenta dei sintomi sospetti (B). Tuttavia, un terzo dei neonati portatori di un'infezione erpetica non presentano lesioni cutanee caratteristiche e rappresentano pertanto una particolare sfida diagnostica [79].

La possibilità di un'infezione erpetica deve essere considerata specialmente se il neonato presenta:

- delle lesioni caratteristiche della cute o delle mucose;
- una congiuntivite, particolarmente nel caso di iperemia della congiuntiva bulbare, o una cheratite;
- delle crisi epilettiche e/o uno stato di sonnolenza in assenza di una spiegazione alternativa;
- febbre o altri sintomi sistemici in assenza di una spiegazione alternativa.

Nei casi di sospetta infezione erpetica neonatale, occorre eseguire i seguenti esami [62] (C):

- la coltura di strisci delle vesciche (cutanee o mucosali), della congiuntiva, dell'orofaringe, della mucosa rettale, e la coltura delle feci, dell'urina e del sangue;
- la puntura lombare con PCR per HSV (la coltura del liquido cerebro-spinale è meno sensitiva);
- degli esami di laboratorio di routine, incluse le transaminasi e i parametri della coagulazione;
- un'immagine cerebrale e/o un esame oftalmologico se indicati.

8.3 Terapia e prognosi

L'infezione erpetica neonatale è tuttora associata ad un'elevata letalità e morbilità, benché la terapia con aciclovir in vena alto-dosato per un periodo di tempo sufficientemente lungo sia stata dimostrata essere efficace [78] (II). Mentre la forma localizzata guarisce quasi sempre senza conseguenze, la forma che coinvolge il sistema nervoso centrale ha una letalità del 6% e lascia delle sequele tardive nel 69% dei casi. L'infezione disseminata ha un decorso letale nel 31% dei casi e delle sequele tardive nel 17% dei casi [78]. Determinante per la prognosi è il momento in cui viene iniziato il trattamento (III).

Per ottenere i migliori risultati possibili dalla terapia, occorre eseguire le procedure diagnostiche descritte nel capitolo precedente, ed iniziare la terapia con aciclovir in vena 60 mg/kg/d in tre dosi dal momento in cui esiste il sospetto clinico di un'infezione erpetica neonatale (A). Se i risultati degli esami virologici sono negativi, la terapia può essere interrotta. Le infezioni ad HSV localizzate vengono trattate per 14 giorni, quelle del sistema nervoso centrale o disseminate per 21 giorni [78] (B). Se sono coinvolti gli occhi, occorre somministrare anche una terapia antivirale topica.

Dopo un'infezione erpetica neonatale, vi possono essere delle recidive cutanee per un certo tempo. Il ruolo di una terapia soppressiva in questi casi non è ancora chiaro. Nel caso di infezioni erpetiche degli occhi, deve essere eseguito un esame oftalmologico 2–3 settimane dopo la fine della terapia per escludere una cheratite.

Una terapia preventiva con aciclovir nei neonati asintomatici di madri portatrici di un herpes genitale non ha un'efficacia dimostrata e non può pertanto essere raccomandata [69] (D).

8.4 Misure preventive

I neonati con una sospetta o confermata infezione ad HSV devono venir isolati, e deve essere prestata attenzione ad evitare il contatto con le lesioni cutanee e mucosali, così come con le secrezioni e i liquidi corporei.

Lesioni erpetiche sulle labbra, sulle dita o sui capezzoli delle madri o di altre persone che hanno contatto diretto con i neonati, possono rappresentare un, seppur piccolo, rischio di trasmissione nosocomiale ad altri neonati. La madre, il padre, i visitatori ed il personale medico del reparto devono essere informati e adottare le necessarie misure precauzionali (coprire ermeticamente le lesioni per prevenire il contatto diretto con la pelle o la mucosa del neonato). Il personale medico che presenta un herpes simplex labiale non deve necessariamente essere sospeso dal proprio lavoro di cura ai neonati se osserva queste precauzioni [69] (B).

9. Oftalmologia

Tutti i pazienti con un'infezione degli occhi devono essere sottoposti ad una visita oftalmologica, a causa dell'alto rischio di complicazioni di infezioni anche «semplici» epiteliali della cornea, e del rischio estremamente alto di seri danni permanenti alla vista se sono coinvolti gli strati più profondi del tessuto.

10. Riferenze

- 1 Patel R, Barton SE, Brown D, Cowan FM, Kinghorn GR, Munday PE, et al. European guideline for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):34-39.
- 2 Workowski KA, Levine WC, Wasserheit JN. U.S. Centers for disease control and prevention guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases: an opportunity to unify clinical and public health practice. *Ann Intern Med* 2002; 137(4):255-62.
- 3 Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, Leong WP, Straus SE. 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.
- 4 Diamond C, Selke S, Ashley R, Benedetti J, Corey L. Clinical course of patients with serologic evidence of recurrent genital herpes presenting with signs and symptoms of first episode disease. *Sex Transm Dis* 1999;26:221-5.

- 5 Lowhagen GB, Tunback P, Andersson K, Bergstrom T, Johannisson G. 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.
- 6 Jolivet P, Meylan PRA. Herpès génital: l'épidémie silencieuse? *Méd Hyg* 2001;59:781-9.
- 7 Benedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Ann Intern Med* 1999; 131(1):14-20.
- 8 Buenzli D, Wietlisbach V, Barazzoni F, Sahli R, Meylan P. Seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in western and southern Switzerland in adults aged 25–74 in 1992–93: a population-based study. *BMC Infect Dis* 2004; 4:10.
- 9 Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, Selke SA, Corey L. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992;116(3):197-202.
- 10 Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley RL, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997; 337:509-15.
- 11 Wald A, Langenberg AG, Link K, Izu AE, Ashley R, Warren T, 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.
- 12 Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tying SK, Warren T, et al. Once-daily valaciclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004;350:11-20.
- 13 Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention. *J Infect Dis* 2000;181(4):1454-7.
- 14 Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2002;185(1):45-52.
- 15 Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med* 1983;98:958-72.
- 16 Cowan FM, Johnson AM, Ashley R, Corey L, Mindel A. Antibody to herpes simplex virus type 2 as serological marker of sexual lifestyle in populations. *Br Med J* 1994;309(6965):1325-9.
- 17 Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med* 1994;121(11):847-54.
- 18 Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, Critchlow C, Corey L. 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.
- 19 Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, Nahmias AJ, Aral SO, Lee FK, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 1997;337(16):1105-11.
- 20 Langenberg A, Benedetti J, Jenkins J, Ashley R, Winter C, Corey L. Development of clinically recognizable genital lesions among women previously identified as having «asymptomatic» herpes simplex virus type 2 infection. *Ann Intern Med* 1989;110(11):882-7.
- 21 Lautenschlager S, Eichmann A. The heterogeneous clinical spectrum of genital herpes. *Dermatology* 2001;202(3):211-9.
- 22 Slomka MJ, Emery L, Munday PE, Moulds M, Brown DW. A comparison of PCR with virus isolation and direct antigen detection for diagnosis and typing of genital herpes. *J Med Virol* 1998; 55(2):177-83.
- 23 Coyle PV, Desai A, Wyatt D, McCaughey C, O'Neill HJ. A comparison of virus isolation, indirect immunofluorescence and nested multiplex polymerase chain reaction for the diagnosis of primary and recurrent herpes simplex type 1 and type 2 infections. *J Virol Methods* 1999; 83(1-2):75-82.
- 24 Scouler A, Gillespie G, Carman WF. Polymerase chain reaction for diagnosis of genital herpes in a genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Infect* 2002;78(1):21-5.
- 25 Schmid DS, Brown DR, Nisenbaum R, Burke RL, Alexander D, Ashley R, et al. Limits in reliability of glycoprotein G-based type specific serologic assays for herpes simplex virus types 1 and 2. *J Clin Microbiol* 1999;37:376-9.
- 26 Corey L, Nahmias AJ, Guinan ME, Benedetti JK, Critchlow CW, Holmes KK. A trial of topical acyclovir in genital herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1982;306(22):1313-9.
- 27 Bryson YJ, Dillon M, Lovett M, Acuna G, Taylor S, Cherry JD, et al. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir. A randomized double-blind controlled trial in normal subjects. *N Engl J Med* 1983; 308(16):916-21.
- 28 Mindel A, Adler MW, Sutherland S, Fiddian AP. Intravenous acyclovir treatment for primary genital herpes. *Lancet* 1982;1(8274):697-700.
- 29 Wald A. New therapies and prevention strategies for genital herpes. *Clin Infect Dis* 1999; 28(Suppl 1):S4-13.
- 30 Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, Degregorio B, Roth R. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sex Transm Dis* 1997;24(8):481-6.
- 31 Patel R. Progress in meeting today's demands in genital herpes: an overview of current management. *J Infect Dis* 2002;186(Suppl 1):S47-56.
- 32 Garcia A, Garcia S, Schanchez JA, Garcia I, Lanchares JL. Valaciclovir in the treatment of initial infection by genital herpes virus: comparative study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19(1): 15-8.

- 33 Corey L, Mindel A, Fife KH, Sutherland S, Benedetti J, Adler MW. Risk of recurrence after treatment of first-episode genital herpes with intravenous acyclovir. *Sex Transm Dis* 1985;12(4): 215-8.
- 34 Mertz GJ, Critchlow CW, Benedetti J, Reichman RC, Dolin R, Connor J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first-episode genital herpes simplex virus infection. *JAMA* 1984;252(9):1147-51.
- 35 Peacock JE Jr, Kaplowitz LG, Sparling PF, Durack DT, Gnann JW Jr, Whitley RJ, et al. Intravenous acyclovir therapy of first episodes of genital herpes: a multicenter double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Med* 1988;85(3):301-6.
- 36 Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, Vejlsgaard G, Paaononen J, Worm AM, et al. Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double blind clinical trial. *International Valaciclovir HSV Study Group. Genitourin Med* 1997;73(2):1510-6.
- 37 Spruance SL, Tyring SK, DeGregorio B, Miller C, Beutner K. A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. *Valaciclovir HSV Study Group. Arch Intern Med* 1996; 156(15):1729-35.
- 38 Nilsen AE, Aasen T, Halsos AM, Kinge BR, Tjøtta EA, Wikstrom K, et al. Efficacy of oral acyclovir in the treatment of initial and recurrent genital herpes. *Lancet* 1982;2(8298):571-3.
- 39 Reichman RC, Badger GJ, Mertz GJ, Corey L, Richman DD, Connor JD, et al. Treatment of recurrent genital herpes simplex infections with oral acyclovir. A controlled trial. *JAMA* 1984;251(16): 2103-7.
- 40 Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma F, Sellors J, Shafran SD. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. A randomized, double-blind multicenter trial. *Canadian Famciclovir Study Group. JAMA* 1996; 276(1):44-9.
- 41 Wald A, Carrell D, Remington M, Kexel E, Zeh J, Corey L. Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. *Clin Infect Dis* 2002;34(7):944-8.
- 42 Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis* 2002;34(7):958-6.
- 43 Fife KH, Almekinder J, Madhura BP, Deeter RG. Episodic versus suppressive therapy for recurrent genital herpes. 41st ICAAC, Chicago, 2001.
- 44 Reitano M, Tyring S, Lang W, Thoming C, Worm AM, Borelli S, 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.
- 45 Goldberg LH, Kaufman R, Kurtz TO, Conant MA, Eron LJ, Batenhorst RL. Long-term suppression of recurrent genital herpes with acyclovir. A 5-year benchmark. *Acyclovir Study Group. Arch Dermatol* 1993;129(5):582-7.
- 46 Chosidow O, Drouault Y, Leconte-Veyriac F, Aymard M, Ortonne JP, et al. Famciclovir vs. aciclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-groups, randomized, double-blind clinical trial. *Br J Dermatol* 2001;144(4):818-24.
- 47 Diaz-Mitoma F, Sibbald RG, Shafran SD, Boon R, Saltzman RL. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial. *Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. JAMA* 1998;280(10): 887-92.
- 48 Mertz GJ, Loveless MO, Levin MJ, Kraus SJ, Fowler SL, Goade D, et al. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. Arch Intern Med* 1997;157(3):343-9.
- 49 Patel R, Tyring S, Strand A, Price MJ, Grant DM. 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.
- 50 Straus SE, Croen KD, Sawyer MH, Freifeld AG, Felsler JM, Dale JK. Acyclovir suppression of frequently recurring genital herpes. Efficacy and diminishing need during successive years of treatment. *JAMA* 1988;260(15):2227-30.
- 51 Tyring SK, Baker D, Snowden W. Valacyclovir for herpes simplex virus infection: long-term safety and sustained efficacy after 20 years' experience with acyclovir. *J Infect Dis* 2002;186(Suppl 1): S40-46.
- 52 Mindel A, Faherty A, Carney O, Patou G, Freris M, Williams P. Dosage and safety of long-term suppressive acyclovir therapy for recurrent genital herpes. *Lancet* 1988;1(8591):926-8.
- 53 Mertz GJ, Jones CC, Mills J, Fife KH, Lemon SM, Stapleton JT, et al. Long-term acyclovir suppression of frequently recurring genital herpes simplex virus infection. A multicenter double-blind trial. *JAMA* 1988;260(2):201-6.
- 54 Wade JC, Newton B, McLaren C, Flournoy N, Keeney RE, Meyers JD. Intravenous acyclovir to treat mucocutaneous herpes simplex virus infection after marrow transplantation: a double-blind trial. *Ann Intern Med* 1982;96(3):265-9.
- 55 Shepp DH, Newton BA, Dandliker PS, Flournoy N, Meyers JD. Oral acyclovir therapy for mucocutaneous herpes simplex virus infections in immunocompromised marrow transplant recipients. *Ann Intern Med* 1985;102(6):783-5.
- 56 Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, Gold J, Crutchfield LT, Crooks RJ. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infections in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002;13(1):12-21.
- 57 Romanowski B, Aoki FY, Martel AY, Lavender EA, Parsons JE, Saltzman RL. Efficacy and safety of famciclovir for treating mucocutaneous herpes simplex infection in HIV-infected individuals. *Collaborative Famciclovir HIV Study Group. AIDS* 2000;14(9):1211-7.

- 58 Schacker T, Hu HL, Koelle DM, Zeh J, Saltzman R, Boon R, et al. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128(1):21-8.
- 59 Corey L. Challenges in genital herpes simplex virus management. *J Infect Dis* 2002;186(Suppl 1):S29-33.
- 60 Green J, Kocsis A. Psychological factors in recurrent genital herpes. *Genitourin Med* 1997;73(4):253-8.
- 61 Meylan P. Neonatal Herpes. In: SPSU – Jahresbericht 2002. BAG Bulletin 2003;37:643.
- 62 Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean section on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003;289:203-9.
- 63 Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, Burchett S, Selke S, Berry S, et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med* 1991;324:1247-52.
- 64 Hensleigh PA, Andrews WW, Brown Z, Greenspoon J, Yasukawa L, Prober CG. Genital herpes during pregnancy: inability to distinguish primary and recurrent infections clinically. *Obstet Gynecol* 1997;89:891-5.
- 65 Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- 66 Reiff-Eldridge RA, Heffner CR, Ephross SA, Tennis PS, White AD, Andres EB. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:159-63.
- 67 Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Stuart GS, Wendel GD. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;102:1396-402.
- 68 Watts DH, Brown ZA, Money D, Selke S, Huang ML, Sacks SL, 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.
- 69 American Academy of Pediatrics. Herpes simplex. In: Pickering LK (ed.). Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th edition. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 344-53.
- 70 Major CA, Towers CV, Lewis DF, Garite TJ. Expectant management of preterm premature rupture of membranes complicated by active recurrent genital herpes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1551-5.
- 71 Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:101-6.
- 72 Lecat M. Herpès cutanéomuqueux chez l'immuno-compétent et grossesse. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129:523-32.
- 73 National guideline for the management of genital herpes. *Sex Transm Infect* 1999;75:S24-8.
- 74 Huraux JM. Mesure préventive de l'herpès du nouveau-né: conférence de consensus de 1993 et nouvelles propositions. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129:646-51.
- 75 Randolph AG, Washington AE, Prober CG. Cesarean delivery for women presenting with genital herpes lesions. Efficacy, risks, and costs. *JAMA* 1993;270:77-82.
- 76 ACOG practice bulletin. Management of herpes in pregnancy. Number 8 October 1999. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;68:165-73.
- 77 Brown ZA. Case study: type-specific HSV serology and the correct diagnosis of first-episode genital herpes during pregnancy. *Herpes* 2002;9:24-6.
- 78 Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001;108:230-8.
- 79 Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Frenkel LM, Gruber WC, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001;108:223-9.

11. Appendice

Le raccomandazioni svizzere per la presa a carico dell'herpes genitale e dell'infezione ad herpes simplex del neonato sono state approvate dalle seguenti Società Mediche Svizzere:

- Società Svizzera di Dermatologia e Venereologia;
- Società Svizzera di Urologia;
- Società Svizzera di Allergologia e Immunologia;
- Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia;
- Società Svizzera di Oftalmologia;
- Società Svizzera di Pediatria;
- Società Svizzera di Neonatologia;
- Società Svizzera di Malattie Infettive;
- Società Svizzera di Ematologia;
- Società Svizzera di Oncologia;
- Società Svizzera di Medicina Interna;
- Società Svizzera di Medicina Generale;
- Società Svizzera di Microbiologia.