

Titel

Infektioner i graviditeten

Forfattere:

Navn:	Stilling:		Arbejdssted:
Thomas Bergholdt	Obstetriker	ÆØ	Rigshospitalet
Thor Haahr	Ph.d.stud.	YV	Århus
Meryam El Issaoui	Intro	YØ	Herlev
Jørgen Skov Jensen	Mikrobiolog	-	Statens Seruminstitut
Maria Jeppgaard	Intro	YØ	Holbæk
Jan Stener Jørgensen	Obstetriker	ÆV	Odense
Susanne Ledertoug	Obstetriker	ÆV	Randers
Birgitte Luef Møller	Intro	YV	Odense
Lise Hald Nielsen	Kursist	YV	Herning
Christente Schmiegelow	Kursist	YØ	Rigshospitalet
Iben Sundtoft	Obstetriker	ÆV	Herning
Kristina Renault	Obstetriker	ÆØ	Rigshospitalet
Christina Vinter (tovholder)	Obstetriker	ÆV	Odense

Korrespondance:

Christina Vinter: christina.vinter@rsyd.dk

Status

Første udkast: 17.12.2019

Diskuteret på Sandbjerg: 18.01.2020

Korrigeret udkast dato: 28.9.2020

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Externt review:

Der er ikke udført externt review på denne guideline

Indholdsfortegnelse:

Indledning	side 2
Diagnostiske metoder	side 4
CMV (Cytomegalo virus)	side 5
Dengue feber	side 10
HIV (Human immundefekt virus)	side 12
Influenza	side 16
Listeria	side 19
Malaria	side 23
Mæslinger (Morbilli)	side 27
Q feber (Coxiella burnetii)	side 30
Rubella (Røde hunde)	side 33
Syfilis	side 37
Toxoplasmose	side 41

Appendiks 1: Tabeloversigt over alle infektioner beskrevet i denne guideline

Appendiks 2: Tabeloversigt over diagnostiske tests for infektioner i denne guideline

Appendiks 3: Supplerende information og tabeloversigt omkring diagnostik af CMV

Appendiks 4: Uddybende litteraturliste for Malaria

Appendiks 5: Supplerende om Q feber (Smitte- og hygiejneforhold i forbindelse med fødslen)

Resume af kliniske rekommandationer:

Kort oversigt over de forskellige infektioner gennemgået i denne guideline ses i ”Tabeloversigt” i Appendiks 1. Her kan for hver infektion ses resume af flg. punkter: Prævalens/incidens; eksposition/risikogrupper; risiko for gravide; risiko for foster; risiko for den nyfødte; diagnostik af gravid/foster/nyfødt; profylakse/vaccine; behandling samt forløsningsmetode.

Forkortelser:

ART: Antiretroviral behandling

CMV: Cytomegalo virus

GA: Gestationsalder

HIV: Human immundefektvirus

Indledning:

Baggrund:

Infektionssygdomme er relativt hyppige i forbindelse med graviditeten og kan indebære alt fra banale øvre luftvejssygdomme til alvorlige infektioner med risiko for både den gravide, fosteret og den nyfødte. Nogle af de mere sjældne infektionssygdomme kan indimellem give anledning til berettiget eller unødigt bekymring.

Infektioner kan give anledning til stor bekymring hos den gravide, men ofte også stor usikkerhed fra sundhedsprofessionel side, når man skal tage stilling til hvordan diagnosen sikres, hvilke behandlingsmuligheder der findes samt sikkerhed i forhold til fosteret, opfølgning i graviditeten mm.

Denne oversigt er kortfattet og samler alle de informationer, man som sundhedsprofessionel ofte skal lede efter i mange forskellige vidensplatforme, for at få et samlet billede. Formålet med denne oversigt er at fagprofessionelle hurtigt kan danne sig et overblik over infektionens betydning,

diagnostik og behandling. Hver infektion er kort beskrevet på 2-4 sider og med få oversigtsreferencer. Ligeledes er der tilknyttet tabeloversigt med hurtigt overblik og vigtigste informationer (Appendiks 1). På sigt er det ambitionen at samle endnu flere infektioner i denne oversigt og ligeledes at inddrage de i forvejen beskrevne infektioner i DSOGs Obstetriske guidelines indenfor én samlet oversigt.

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline omhandler syv forskellige virusinfektioner, tre bakterielle infektioner samt en parasitær infektion i relation til graviditet. Denne guideline dækker *ikke* fl.g, som allerede er dækket af øvrige DSOG guidelines: Bakteriel vaginose i graviditeten, GBS, Herpes Genitalis, Parvovirus, Varicella zoster, Feber under fødslen og Puerperale infektioner. Varicella zoster og tuberkolose er dog tilføjet i tabeloversigten (Appendix 1).

Litteratur søgningsmetode:

Der er ikke anvendt systematisk litteratursøgning på alle emner/underpunkter. Som referencelisterne afspejler har vi anvendt opdaterede systematiske reviews og oversigtsartikler, hvor tilgængeligt, samt information fra oversigter fx fra Statens Seruminstitut, Infektionsmedicinsk Selskab mv.

Evidensgradering:

Ikke anvendt, idet der ikke er udført PICO spørgsmål og systematisk litteratursøgning.

Emneopdelt gennemgang

Infektionerne beskrevet i denne oversigt en anført i alfabetisk rækkefølge uafhængig af infektionssygdommens oprindelse, hyppighed eller sværhedsgrad.

Kodning:

Referenceliste:

Kort referenceliste efter hver infektion. Uddybende referenceliste ses i Appendix 3

Appendikser:

Appendiks 1: Tabeloversigt over alle infektioner beskrevet i denne guideline

Appendiks 2: Tabeloversigt over diagnostiske tests for infektioner i denne guideline

Appendiks 3: Supplerende information og tabeloversigt omkring diagnostik af CMV

Appendiks 4: Uddybende litteraturliste for Malaria

Appendiks 5: Supplerende om Q feber (Smitte- og hygiejneforhold i forbindelse med fødslen)

Diagnostiske metoder

Aviditetstest: Aviditet er antistoffernes bindingsstyrke til antigenet. B-lymfocytternes evne til at danne tiltagende bedre tilpasset IgG øges i forløbet af infektionen. Jo stærkere binding mellem antigen og antistof, des højere aviditet og jo længere tid siden, at infektionen blev overstået. Aviditets undersøgelse kan dermed hjælpe til at afgøre om en infektion har fundet sted under graviditet. Fx vil høj aviditet i 1. trimester sandsynliggøre infektionen har fundet sted før graviditetens start.

Dyrkning: Direkte påvisning af mikroorganismer. Kan bruges til bakterier og svampe, men anvendes sjældnere til virus og parasitter. Dyrkning giver mulighed for resistensbestemmelse og typning.

Serologi: Detektion af specifikke antistoffer. Måling af IgM og/eller IgG i patientens blod.

Positiv/forhøjet IgM titer er ofte tegn på primær infektion. IgM titer bliver positiv dage til uger efter sygdomsdebut og kan være positiv i uger til måneder (typisk 3-4mdr) efterfølgende (fx CMV eller Q-feber). Da IgM forsvinder over tid er det muligt at have haft en primær infektion tidlig i graviditeten, men i slutningen af graviditeten præsenterer sig med en negativ IgM og positiv IgG. IgM titer kan i sjældne tilfælde være positiv ved reaktivering/reinfektion blandt immunkompetente, (fx CMV), men vil normalt have en lav titer.

Positiv/forhøjet IgG titer er tegn på tidligere vaccination eller tidligere infektion. Den kan være forhøjet ved primær infektion, eller i forbindelse med reaktivering/sekundær infektion. IgG kan således ikke bruges til at skelne mellem overstået primær eller sekundær infektion, og sammenligning af IgG titer aktuelt med tidligere blodprøver, samt stigning i titer over tid kan bruges til at skelne mellem dette (fx CMV eller Q-feber). Ligeledes er det vigtigt at huske at patienter der stadig er i inkubationsfasen kan være IgG negative.

IgG passerer placenta og forhøjet IgG hos den nyfødte vil ofte være tegn på transplacentær passiv overførsel.

Serokonvertering: Påvisning af antistoffer til et givet niveau hos en tidligere sero-negativ person betegnes serokonversion og er udtryk for en primær infektion.

Påvisning af at en patient tidligere har været sero-negativ kræver enten af der allerede er fortaget antistofundersøgelse tidligere eller at der er en rest fra doubletesten eller anden blodprøve, der er gemt, som dermed kan bruges.

Der er risiko for falsk positivt IgM resultat ved en række infektioner. Påvisning af positiv IgM, men negativ IgG, skal derfor følges op af en ny prøve 2-3 uger efter for at påvise IgG serokonversion.

Point of care test: Hurtigtest, som normalt kan laves som ”bed-side test”. Kan være baseret på detektion af cirkulerende antigener (fx malaria) i patientens blod.

NAT (nukleinsyre amplifikationstest): Undersøgelse om DNA eller RNA fra specifik patogen er til stede. Heri indgår også **PCR** (polymerase chain reaction)

1. CMV og graviditet

1.1 Prævalens/incidens

Cytomegalovirus (CMV), også betegnet Human betaherpesvirus 5 (HHV-5), er et meget almindeligt forekommende herpesvirus, og cirka 80 % af alle danskere omkring 30 års alderen har antistoffer mod CMV(1).

CMV er den mest almindelige kongenitte virale infektion, hvor op til 2% af alle levendefødte er afficeret ved fødslen (0,6-0,7% i vestlig verden)(2,3).

CMV er den hyppigste årsag til ikke-genetisk medfødt sensorineuralt høretab samt neurologisk funktionsnedsættelse(3,4).

1.2 Eksposition/risikogrupper

CMV vil, efter den primære infektion, etablere en livslang latent infektion, hvorfra virus intermitterende reaktiverer (sekundær infektion)(5). En sekundær infektion kan også forekomme ved infektion med en anden virus-stamme af CMV, end den virus-stamme, der har givet anledning til den primære infektion(4).

CMV smitter ved udskillelse af virus fra slimhinderne, men er ikke særlig smitsomt, så det kræver tæt kontakt (f.eks. kys) før der er risiko for smitte. CMV virus tåler ikke udtørring og ødelægges af varme, indtørring, sæbe, vaskemiddel og desinfektionsmidler.

Virus menes især at blive reaktiveret i spytkirtlerne, hvilket oftest er asymptomatisk, men med risiko for smitte.

CMV udskilles med alle kropsvæsker (spyt, urin, sæd, cervixsekret, brystmælk) og væv, hvorfra smitten spredes. Hud udgør en barriere mod smitte, så smitten sker gennem slimhinder. Smitten sker som regel ved direkte kontakt. Luftbåren smitte har ingen betydning.

Smitteveje:

- Hos fostre og spædbørn er moder vigtigste smitekilde. Under graviditeten sker smitte til fosteret primært via placenta og formentlig i sjældne tilfælde ved ascenderende infektion fra cervix, mens den nyfødte smittes via modermælk. Ved forløsning kan smitte overføres til barnet via blod eller cervixsekret.
- Det største reservoir af CMV findes hos upåvirkede småbørn, som kan udskille betydende mængder CMV i spyt og urin de første 3-5 leveår.
- Seksuel smitte er normalt hos voksne og teenagere.
- Et mindre antal infektioner sker iatrogenet gennem blodtransfusion eller organtransplantationer.
- Smitte med CMV er ofte mere udbredt hos mennesker som lever tæt. Kvinder med børn i pasningstilbud er også oftere smittet(2,6).

Smitteforhold i relation til graviditet, fødsel og puerperiet:

- Risikoen for smitte fra mor til foster via placenta er ca. 30-50% ved primærinfektion, og ca. 1-2% ved sekundærinfektion/reinfektion.
- Barnet smittes ved fødslen via blod og som nyfødt via brystmælk.
- Primærinfektion hos moder før (3 måneder til 3 uger) eller under undfangelsen (3 uger før/efter) er associeret med øget risiko for in utero CMV transmission på hhv. 5% og 16%(2).
- Risikoen for transmission ved primær infektion fra moder til foster stiger fra 40% i de første 2 semestre til >60% i tredje semester(2).

- Kun 12-18% af smittede nyfødte viser symptomer, og der ses sværere symptomer/sequelae jo tidligere i graviditeten fosteret er smittet(1-3).

1.3 Risiko for gravid

CMV infektion hos den immunkompetente gravide, har samme forløb som hos den ikke-gravide kvinde. Kun ca. 5-25% oplever symptomer i form af feber, muskelsmerter og adenit (2).

1.4 Risiko for foster

CMV-infektion hos fosteret kan i sjældne tilfælde medføre spontan abort eller intrauterin fosterdød/neonatal død (0,5% af fostre med kongenit CMV) (2). Der er ingen evidens for sammenhæng mellem CMV og habituel abort.

Hos fostre med kongenit CMV, der er smittet tidligt i graviditeten, kan der evt. ved gennemskanningen omkring GA 20 uger ses hyperekkogene tarme, cerebrale misdannelser, IUGR, oligo-/polyhydraminos, forstørret placenta, hepatosplenomegali, ascites eller hydroks. I forhold til cerebrale misdannelser henvises endvidere til føtalmedicinsk guideline "Lille hovedomfang" https://static1.squarespace.com/static/5d8120d60fe9717b4299a867/t/5dd4533a67591c21c107a78d/1574196030972/Lille_hovedomfang_-_herunder_mikrocefali.pdf

1.5 Risiko for nyfødt

Ca. 10-18% af børn med kongenit CMV-infektion, har symptomer ved fødslen, kaldet cytomegalic inclusion disease (CID)(2,3,6). Graden af sygdom kan variere fra meget let, hvor den er svær at opdage, til meget svær med sepsislignende symptomer. Mortaliteten hos nyfødte med symptomer i neonatalperioden er 5-10%(6).

Sygdomsbilledet hos den nyfødte kan omfatte symptomer fra næsten alle organer, f.eks. CNS (mikrocephali, kramper), lever (ikterus, hepatomegali), milt (splenomegali), knoglemarv (anæmi, trombocytopeni) og væksthæmning.

Børn med neonatale symptomer har 40-50% risiko for neurologisk funktionsnedsættelse (cerebral parese, epilepsi, autisme, indlæringsvanskeligheder, koncentrationsbesvær). Børn uden neonatale symptomer har 10-15% risiko for kroniske sequelae, oftest hørenedsættelser (sensorineurale høreskader)(2). Grundet vestibulær skade, vil der ofte også ses balanceproblemer.

Derudover kan der hos børn med kongenit CMV ses synsnedsættelser grundet chorioretinit, opticusatrofi eller skade i den occipitale cortex.

1.6 Diagnostik af gravid/foster/nyfødt(1)

Indikationer for at undersøge en gravid for CMV:

- Mononukleose-lignende sygdom hos den gravide (feber, glandelsvulst, halssmerter og myalgier).
- UL-påviste forandringer forenelige med føtal CMV-infektion. Se endvidere

https://static1.squarespace.com/static/5d8120d60fe9717b4299a867/t/5dd4533a67591c21c107a78d/1574196030972/Lille_hovedomfang_-_herunder_mikrocefali.pdf

Serologi:

Undersøgelse af en blodprøve fra den gravide for CMV antistoffer af både IgG- og IgM-klasse. Når indikationen foreligger, bør prøvetagning ske så tidligt som muligt i forløbet.

CMV IgM bliver positiv 1-3 uger efter sygdomsdebut og er mest udtalt positiv de første uger, hvorefter det forsvinder over uger til måneder. Reaktivering og reinfektion med ny CMV-type giver alene anledning til positiv CMV IgM hos en ganske lille del af immunkompetente personer.

Resultatet angives typisk som IgM hhv. IgG positiv eller negativ og for IgG en angivelse af antistof-koncentrationen eller en titer (varierende enheder og talværdier afhængig af den lokale KMAs analyse set-up).

Påvisning af CMV IgG hos en tidligere sero-negativ (IgG negativ) person betegnes serokonversion og er udtryk for en primær infektion.

Der henvises endvidere til **Appendiks 3** side 2 med oversigtstabellen: "Tolkning og follow-up af CMV-serologi hos gravide"(5).

Til tolkning af antistof-resultater er ofte brug for resultater af to separate prøver taget med et vist tidsinterval (min. et par uger).

- Er CMV IgG negativ, har den gravide ikke haft CMV-infektion tidligere, men hun kan principielt være i inkubationsfasen af en primær infektion. Ved aktuelle symptomer skal således tages ny prøve efter et par uger.

- Er der klinisk mistanke om CMV infektion hos den gravide (symptomer hos den gravide eller UL-fund sv.t foster og/eller mængden af fostervand) og CMV IgG er positiv, udelukker negativ CMV IgM ikke, at der er sket sero-konvertering tidligere i graviditeten.

Det anbefales således om muligt via den lokale klinisk mikrobiologiske afdeling at få fremskaffet rest-blodprøve fra double-/triple-test (taget i GA 8-11 uger) til undersøgelse for CMV IgM og IgG til sammenligning med resultatet af aktuelle prøve(5). Viser det sig, at den gravide i forløbet af graviditeten har CMV IgG sero-konverteret (dvs. gået fra at være CMV IgG negativ til CMV IgG positiv) har den gravide bekræftet CMV-infektion i forløbet af graviditeten.

- Er CMV IgG koncentrationen eller titeren lav (konsultér den lokale KMA) kan overvejes ny prøve efter min. 2 uger. Dette særligt, hvis man lokalt ikke kan fremskaffe restserum fra tidligere i forløbet af graviditeten. Er CMV IgG koncentrationen eller titeren i den næste prøve min. 3 gange højere, taler det for, at den gravide har aktuel CMV-infektion, der mest sandsynligt er en primær infektion.

- Foreligger tilfældigvis et CMV-antistof-resultat fra tidligere, kan det være til nytte i forhold til at fastslå, om der er tale om primær CMV-infektion eller CMV-reaktivering i forløbet af graviditeten.

Supplerende aviditets-undersøgelse

B-lymfocytternes evne til at danne tiltagende bedre tilpasset IgG til CMV-antigen øges i forløbet af infektionen. Jo stærkere binding mellem antigen og antistof, des højere aviditet og jo længere tid siden, at infektionen blev overstået (mere end 3-4 måneder). Findes IgG-antistoffer med høj aviditet i 2. eller 3. trimester kan primær CMV-infektion i 1. trimester ikke udelukkes. Omvendt indikerer en høj aviditet i 1. trimester lav risiko for CMV-transmission til fosteret(5). Kombinationen af positiv IgM og positiv IgG med lav aviditet indikerer primær CMV-infektion inden for de sidste 3 måneder med en sensitivitet og specificitet på >90%(7). Er den gravide sent i graviditeten kan det være nyttigt at udføre aviditetstest på evt. fremskaffet restserum fra tidligt i graviditeten.

Videre undersøgelser ved mistanke om aktiv CMV infektion hos gravid:

Undersøgelse for CMV DNA i urin, svælgpodning, sekret, blod eller i en vævsprøve vha. PCR:
Påvisning af CMV DNA i plasma tyder på høj aktivitet af CMV og kan være tegn på en primær infektion. Ingen påvisning af CMV DNA i plasma udelukker ikke nylig primær CMV infektion, da perioderne, hvor der kan påvises CMV DNA i blodet, sædvanligvis er kort hos ikke-immunsupprimerede.

Er der ud fra CMV-antistof-resultater tvivl om den gravide har aktiv infektion, kan man i nogle tilfælde supplere med PCR-påvisning af CMV DNA i f.eks. urin. Som udgangspunkt kan imidlertid herved ikke skelnes mellem primær og sekundær CMV-infektion.

Undersøgelse for om fosteret har CMV-infektion (kongenit CMV):

Rationalet for at undersøge om et foster har kongenit infektion er, at risikoen for vertikal smitte ikke er 100% (men ca. 40% i 1. - 2. trimester og >60% i 3. trimester), samt at nogle par anvender information herom i beslutning om evt. provokeret abort, og at gravide med kendt CMV-inficerede fostre tilbydes intensiveret monitorering med bl.a. UL-scanninger, og at det kan optimere pædiaternes intervention fra det øjeblik, barnet fødes.

Er den gravides serostatus ikke afklaret, bør det ske. Er den gravide CMV sero-negativ og i øvrigt immunkompetent, er kongenit CMV hos den nyfødte udelukket(5). Se i øvrigt afsnittet ”Serologi” ovenfor.

Efter GA 20 uger kan man efter en konkret, individuel risikovurdering udføre amniocentese, og amnionvæsken undersøges for CMV DNA ved hjælp af PCR(2). Indikationerne for amniocentese er mistanke om CMV-infektion hos fosteret pga. primær CMV-infektion hos den gravide i forløbet af graviditeten og/eller UL-fund forenelige med kongenit CMV-infektion.

For et pålideligt resultat af PCR for CMV bør amniocentese tidligst udføres 6-8 uger efter at den gravide er blevet inficeret med CMV. Som udgangspunkt er positive CMV DNA resultater diagnostisk anvendelige, mens negative resultater ikke udelukker, at fosteret er CMV-inficeret. Er amniocentesen udført før GA 21 uger, kan man således overveje at gentage amniocentesen senere i graviditeten.

Er den gravide sent i forløbet af graviditeten på det tidspunkt, hvor der udføres diagnostik (sidst i 2. trimester eller i 3. trimester) kan overvejes udført amniocentese, alternativt afvente fødslen mhp. at få taget urin fra den nyfødte indenfor de første leveuger, som er sikkert diagnostisk afklarende for om der er tale om kongenit CMV-infektion eller ej.

Undersøgelse af om en nyfødt har CMV-infektion*

Undersøgelse af om et barn ældre end 3 uger har CMV-infektion*

* **Appendiks 3** side 1: Supplerende information om CMV diagnostik på nyfødte

1.7 Profylakse/vaccine

CMV tåler ikke udtørring i særlig lang tid på overflader. Direkte smitte er derfor den hyppigste overførselsmåde. Risikoen for smitte kan mindskes med god håndhygiejne (især ved arbejde i institutioner), og ved at undgå at kysse børn på munden.

Der findes ikke en vaccine mod CMV.

1.8 Behandling

Der er ikke indikation for at behandle CMV infektion hos immunkompetente mennesker. Hos immuninkompetente, fx pga. transplantation (solide organer eller stamceller), kan det være nødvendigt at behandle en CMV infektion. Her anbefales behandling med Valganciclovir (p.o.)

eller Ganciclovir (i.v.). Der er ikke megen erfaring med behandling af gravide, og dette bør ikke iværksættes uden grundig afvejning af risikoen for bivirkninger.

Moderat til svært symptomatiske nyfødte med kongenit CMV-infektion anbefales indenfor 1. levemåned opstartet behandling med Valganciclovir i 6 måneder mhp. at forhindre yderligere høretab og bedre den kognitive udvikling. Denne behandling kræver tæt monitorering af knoglemarvs- og nyrefunktion pga. hyppige bivirkninger (9).

1.9 Forløsningsmetode

Efter vanlige obstetriske indikationer.

Referencer

1. CMV <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsleksikon/c/cytomegalovirus>.
2. Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res.* 2017. doi:10.1002/bdra.23601
3. Leeper C, Lutzkanin A. Infections During Pregnancy. *Prim Care - Clin Off Pract.* 2018. doi:10.1016/j.pop.2018.05.013
4. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Treatment: Scientific Impact Paper No. 56. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2018. doi:10.1111/1471-0528.14836
5. Vestergaard HT, Thomsen MK, Nielsen L, Panum I. Diagnostics of congenital cytomegalovirus in Denmark. *Ugeskr Laeger.* 2018.
6. Cmv. <https://www.medscinet.se/infpreg/healthcareinfoMore.aspx?topic=8>.
7. Mark D Kilby, Yves Ville GA. Screening for cytomegalovirus infection in pregnancy. *BMJ* 2019;367:16507 doi 10.1136/bmj.16507 (Published 19 Novemb 2019). 2019.
8. <https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/c/2006>.
9. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jun;17(6):e177-e188

2. Dengue feber og graviditet

2.1 Prævalens/incidens

Dengue feber er en mygge-overført viral sygdom med estimeret incidens på 390 mio. infektioner per år på verdensplan (1). Dengue forekommer endemisk i mange tropiske og subtropiske områder. Alvorlig sygdom forekommer særligt i de områder hvor der findes flere serotyper af Dengue virus.

I perioden 2001-2009 var der 16-46 årlige tilfælde af sandsynlig eller bekræftet infektion med denguevirus. Alle patienter (alder 6-79 år) havde relevant rejseanamnese

2.2 Eksposition/risikogrupper

Personer der opholder sig i endemiske områder. Der er ikke beskrevet smitte mellem mennesker. Smitter gennem myg, særlig lige efter solopgang og omkring solnedgang. Inkubationstiden er normalt 4 - 7 dage, men 3 - 14 dage forekommer.

2.3-2.5 Risiko for gravide/fostre/nyfødte

Smitte med Dengue feber udgør generelt ikke en større risiko for gravide end ikke-gravide. Et systematisk review fra 2017 har fundet at der ikke er øget risiko for hverken misdannelser, præterm fødsel, lav fødselsvægt eller foetus mors (2). Den øgede forekomst af præterm fødsel og lav fødselsvægt efter Dengue-feber der observeres i to studier fra 2019, antages at skyldes den materielle infektion og ikke reel smitte af fosteret. Der er dog kasuistiske beretninger om maternel-føtal transmission, hvor dengue virus er fundet i placenta fra aborterede fostre eller i foster-serum (5,6).

Symptomer på Dengue feber er høj feber, udslæt, hovedpine og muskelsmerter. Infektionen kan dog også være uden symptomer eller kun give mild feber. I sjældne tilfælde kan man få hæmorrhagisk feber.

Der findes fire serotyper af dengue-feber. Infektion mod en serotype giver livslang immunitet for denne men ikke for de andre, og man kan således godt få Dengue feber flere gange.

2.6 Diagnostik af gravid/foster/nyfødt (7)

Dengue virus RNA detektion med RT-PCR, samt IgG og IgM antistofbestemmelse

Påvisning af IgM (og evt IgG) er indikation på aktuel denguevirus infektion men kan være fraværende tidligt i forløbet. Diagnosen kan i stedet stilles ved påvisning af viralt RNA med RT-PCR og gentagelse af blodprøve med titrering af antistof niveau.

Viralt RNA kan påvises de første dage med feber, og i enkelte tilfælde påvises op til 11 dage efter hjemkomst fra et endemisk område.

Der er skal være opmærksomhed på at der er risiko for uspecifik reaktion overfor antistoffer for andre flavivirus (fx Gul feber, Japansk Encefalitis, Tick-Borne Encephalitis (TBE) og Zika virus).

Prøvemateriale: blod, serum, og spinalvæske fra kvinden. Spinalvæske kun for RNA og efter aftale med SSI. Undersøgelse af den nyfødte kan overvejes grundet de kasuistiske beretninger om vertikal transmission.

2.7. Profylakse/vaccine

Der findes en levende, svækket vaccine (Dengvaxia) der beskytter mod alle 4 serotyper. Vaccinen er vist at øge risikoen for alvorlig infektion ved personer der ikke tidligere er smittet, men smittes trods vaccinationen. Vaccinen tilbydes derfor kun til tidligere smittede i alderen 9-45 der bor i et endemisk område. Vaccinen anbefales ikke til gravide.

Gravide vurderes at være særligt udsatte for myggestik, og skal derfor være ekstra omhyggelige med at beskytte sig mod myggestik. Mens malariamyg primært stikker ved solopgang og solnedgang, er de myg der overfører f.eks. dengue- og zikavirus, dagmyg. Da de forskellige myggearter ofte findes i samme område, er det som gravid vigtigt at beskytte sig mod myggestik døgnet rundt (7).

2.8 Behandling

Der findes ingen antiviral behandling og behandlingen er således symptomatisk. Ved alvorlige tilfælde af hæmorrhagisk dengue feber understøttelse af vitale funktioner og intensiv væsketerapi.

2.9 Forløsningsmetode

Ingen forholdsregler

Referencer

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, Drake JM, Brownstein JS, Hoen AG, Sankoh O, Myers MF, George DB, Jaenisch T, Wint GR, Simmons CP, Scott TW, Farrar JJ, Hay SI. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013 Apr 25;496(7446):504-7.
2. Xiong et al. Dengue virus infection during pregnancy increased the risk of adverse fetal outcome? An updated meta-analysis. *J Clin Virol*. 2017 Sep;94:42-49. doi: 10.1016
3. Paixão ES et al. Dengue during pregnancy and live birth outcomes: a cohort of linked data from Brazil. *BMJ Open* 2019;9:e023529. doi:10.1136/bmjopen-2018-023529
4. Sondo KA et al. Dengue infection during pregnancy in Burkina Faso: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2019 19:997.
5. Basurko C, Matheus S, Hildéral H, et al. Estimating the Risk of Vertical Transmission Dengue: A Prospective Study. *Am J Trop Med Hyg* 2018; **98**: 1826–32.
6. Ribeiro CF, Lopes VGS, Brasil P, Coelho J, Muniz AG, Nogueira RMR. Perinatal Transmission of Dengue: A Report of 7 Cases. *J Pediatr* 2013; **163**: 1514–6.
7. <https://rejse.ssi.dk/rejseraad-til-gravide>

3. Human immundefektvirus (HIV) og graviditet

Baggrund

HIV-infektion er en kronisk infektion med humant immundefektvirus (HIV) type 1 eller type 2. I Danmark forekommer næsten kun HIV-1. Der er i de senere år i Danmark anmeldt ca. 250 nye HIV-infektioner årligt; ca. 2/3 er mænd.

3.1 Prævalens/incidens

I 2016 blev der i den generelle gravidscreening fundet 40 kvinder med HIV, i 2015 var tallet 44. I 2017 blev der anmeldt 182 personer med ny-diagnosticeret HIV, samt 71 personer der allerede var diagnosticeret i udlandet. Blandt de ny-diagnosticerede var fire mor-barn smittede (MTCT - Mother to child transmission). Et af de fire børn var født i Danmark. Moren var smittet efter at være fundet negativ i graviditetsscreeningen(1).

3.2 Ekspositioner/risikogrupper

Alle gravide tilbydes screening for HIV ved første graviditetsundersøgelse hos egen læge.

Øget risiko for HIV har følgende grupper:

- Aktuelt eller tidligere stofmisbrug hos kvinde eller samlever.
- Seksuelt samvær med HIV-smittet mand.
- Kvinden eller seksualpartner fra lande med høj endemisk forekomst af HIV (f.eks. Afrika, Thailand, Indien, Filippinerne, Haiti, Grønland, Rusland, de baltiske lande og Østeuropa).
- Kvinden eller dennes samlever har opholdt sig i længere tid i ovennævnte områder.
- Seksuelt samvær med biseksuel mand eller med mænd, som de har sparsom viden om.
- Aktuel eller tidligere prostitution.

3.3-3.5 Risiko for gravide/foster/nyfødt

Infektion med HIV i graviditeten uden relevant antiretroviral behandling (ART) kan resultere i MTCT af virusset. Dette medfører højere mortalitet, kortere forventet levealder og høj dødelighed. Risikoen for smitteoverførsel aftager jo lavere HIV-RNA er hos mater. Risiko for intrauterin smitte ved invasive procedurer uden ART er 14-48 %, mens risikoen for smitte under pågående ART behandling er ukendt. CVS og amniocentese anbefales kun ved høj- risikopatienter (bedømt ved nakkefoldsmåling + double-test samt NIPT-test). Derudover er smitterisikoen måske mindre ved amniocentese end ved CVS(2)

Ved ubehandlet HIV infektion er der høj risiko for spontan abort, spontan preterm fødsel, IUGR og dødfødsel(3).

Ved velbehandlet HIV infektion med ART er fosterskader ikke dokumenteret(4).

Kongenit HIV infektion er resultatet af, at virusset spreder sig til fostre/børn født af eller ammet af mødre, der er inficeret med virusset. Kongenit HIV kan vise sig ved voldsomt forløb af en i øvrigt normal infektion (f.eks pneumoni med Streptococcus pneumoniae), opportunistiske infektioner (f.eks pneumoni med Pneumocystis jirovecii eller oral trøske hos børn >3 mdr), uafklaret dårlig trivsel og uafklaret encephalopati med CT/MR forandringer (HIV suspekter).

Amning: HIV-positive kvinder i høj-indkomst lande frarådes amning. Børn, der ammes (trods givet råd): HIV-RNA måles månedligt gennem ammeperioden, samt 2 og 6 uger efter ammeophør(5).

HIV og amning er genstand for megen forskning og diskussion (6). WHO opdaterede i 2016 deres guideline for HIV og amning, de anbefaler nu at kvinder der lever med HIV og er i ART ammer deres børn i minimum 12 måneder og gerne op til 24 måneder, men denne guideline er hovedsageligt til lav-indkomst lande, hvor flaskeernæring med modermælkserstatning er forbundet

med øget spædbarns mortalitet, da dette kan medvirke til infektioner, såsom diarre og pneumoni og derudover er flere børn der flaskeernæres under- og fejl-ernærede.

I høj-indkomst lande problematiseres anbefalingen af amning, da nyere studier har antydnet at dette kan være forbundet med øget smitterisiko fra mor til barn, tiltrods for mor med en meget lavt virus load, bl.a med henvisning til at modermælken kan indeholde et latent HIV reservoir (7). Derudover er der tiltagende bekymring omkring evt. resistensudvikling. Nyere studier har vist, at der er øget antal af børn og unge der udvikler resistens, hvis de tidligere har været eksponeret for ART (8).

3.6 Diagnostik (foster/gravid/nyfødt)

Generel screening for HIV blev indført i Danmark 1. januar 2010 med det formål at undgå overførsel fra mor til barn. I forbindelse med 1. graviditetsundersøgelse hos egen læge tages blodprøve med kombineret HIV-antistof/HIV-Ag.

Ved mistanke om akut HIV-infektion suppleres med HIV-RNA måling ("HIV1RNA"/ "HIV2RNA").

Nyfødte: Blodprøver (Hiv0*) tages inden for de første 72 timer efter fødsel, en negativ HIV DNA PCR taget indenfor 72 timer fra fødslen indikerer, at barnet ikke er smittet intrauterint, men angiver intet om eventuel smitteoverfødsel under fødslen. Ved fortsat negativ test >16 uger gammel, har barnet ikke kongenit HIV.

3.7 Profylakse/vaccine

Der findes ingen HIV vaccine.

Det mest optimale tidspunkt for graviditet er, når kvinden er velbehandlet med et højt CD4-celle tal. CD4-cellerne har betydning for, hvor godt immunforsvaret fungerer. Risikoen for smitteoverførsel aftager jo lavere HIV-RNA er hos mater(4).

3.8 Behandling

Antiretroviral behandling (ART) af den gravide:

Medicinsk behandling varetages af infektionsmedicinere.

- HIV positive kvinder, som ønsker at gennemføre en graviditet/ præsenterer sig med en graviditet, og som er i antiretroviral behandling fortsætter som hovedregel den allerede instituerede behandling. Undtaget herfra er protease hæmmer monoterapi, der skal have tillagt nukleosid analoger.

- HIV positive kvinder, som *ønsker* at blive gravide, men ikke allerede er i antiretroviral behandling, anbefales behandlet med Lamivudin/Abacavir (hvis B5701 negativ) eller Tenofovir/ Emtricitabin i kombination med enten Darunavir/Ritonavir eller Atazanavir/Ritonavir.

- HIV positive gravide kvinder, som ikke allerede er i antiretroviral behandling, påbegynder trestof antiretroviral behandling uanset tidspunkt og fortsætter postpartum. Der anbefales behandling med Lamivudin/ Abacavir (hvis B5701 negativ) eller Tenofovir/ Emtricitabin i kombination med enten Darunavir/Ritonavir eller Atazanavir/ Ritonavir. Ved høj virus mængde efter uge 30 kan der tillægges Raltegravir, der sænker virus mængden hurtigere end andre behandlinger.

- CD4 tal og HIV-RNA tages ved start af behandling/ graviditet og kontrolleres umiddelbart før forventet termin (omkr. uge 36). For kvinder, som starter ART i graviditeten, bør CD4-tal og HIV-RNA måles 2-4 uger efter start af ART, hver 4.-8. uge og ved 36. graviditetsuge.

Behandling under fødslen se pkt. 3.9.

Behandling af nyfødte

Børn af velbehandlede mødre (HIV RNA < 50 cp/ml):

Monoterapi med Retrovir (zidovudin). Der gives Retrovir 4 mg/kg 2 gange dagligt i 4 uger, startende senest 4 timer efter fødslen.

Børn hvis mødre ikke er velbehandlede (HIV-RNA > 50 kopier/ml umiddelbart før fødslen): Retrovir i.v. ved HIV RNA \geq 500 cp/ml.

Antiretroviral kombinationsbehandling (post-exposure profylakse) til nyfødte omfatter:

- Mixtur Retrovir 10 mg/ml: 4 mg/kg x 2 i 4 uger
- Mixtur Epivir 10 mg/ml: 2 mg/kg x 2 i 4 uger
- Mixtur Viramune 10 mg/ml: 2 mg/kg 1 gang dagligt i 1 uge, herefter 4 mg /kg x 1 dagligt i 1 uge

3.9 Forløsningsmetode

Smitte fra mater til barn sker hyppigst i forbindelse med fødslen. Risikoen uden nogen form for intervention er ca. 25 %, men kan ved medicinsk behandling og amneforbud nedsættes til < 1 % (3). Invasive procedurer som hindsprængning, skalpelektrode, skalpblodprøve, vakuumelekstraktion og tangforløsning frarådes.

Der er ca. 1 % smitterisiko ved elektivt sectio og 2% ved vaginal fødsel for vertikal smitte (9).

Fødeplanen bør afhænge af virusload.

HIV-positive gravide med HIV RNA < 50 kopier/ml anbefales vaginal fødsel.

HIV-positive gravide med HIV RNA 50-399 kopier/ml kan føde vaginalt, hvis ikke der er andre forhold, der kontraindicerer dette (opmærksomhed på sen opstart af behandling i graviditeten/længde af behandling, aktuelle virusload, compliance, obstetriske forhold).

HIV-positive gravide med HIV RNA > 400 kopier/ml skal tilbydes fødsel ved elektivt sectio.

I de få tilfælde hvor HIV RNA > 1000 kopier/ml ved fødslen gives mater i.v. Zidovudin (Retrovir) intrapartum (2 mg/kg/time, over en time, derefter 1 mg/kg/time til endt fødsel). Dette gælder også tilfælde hvor HIV diagnosen stilles i forbindelse med fødslen, hvor der også suppleres med en engangsdosis af Nevirapin 200 mg.

Ang. amning se punkt 3.5.

Referencer

1. SSI. Hiv - opgørelse over sygdomsforekomst 2017 2018 [Available from: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/h/hiv-2017>.
2. Davies G, Wilson RD, Desilets V, Reid GJ, Shaw D, Summers A, et al. Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC. 2003;25(2):145-48, 9-52.
3. Lynch NG, Johnson AK. Congenital HIV: Prevention of Maternal to Child Transmission. Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses. 2018;18(5):330-40.
4. Infektionsmedicin DSf. HIV behandling af gravide 2018 [Available from: <http://www.infmed.dk/guidelines>.
5. Dansk Pædiatrisk Selskab. Børn født af HIV-positive mødre 2016 [Available from: http://www.paediatri.dk/images/dokumenter/Retningslinjer_2019/Boern_foedt_af_HIV_positive.pdf.
6. Moseholm E, Weis N. Women Living with HIV in high-income settings and Breastfeeding. Journal of internal medicine. 2019.

7. Lehman DA, Chung MH, John-Stewart GC, Richardson BA, Kiarie J, Kinuthia J, et al. HIV-1 persists in breast milk cells despite antiretroviral treatment to prevent mother-to-child transmission. *AIDS (London, England)*. 2008;22(12):1475-85.
8. Boerma RS, Sigaloff KC, Akanmu AS, Inzaule S, Boele van Hensbroek M, Rinke de Wit TF, et al. Alarming increase in pretreatment HIV drug resistance in children living in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(2):365-71.
9. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *The Journal of infectious diseases*. 2001;183(4):539-45.

4. Influenza og graviditet

Baggrund

Der findes 3 influenzavira A, B og i sjældne tilfælde C. Influenza A er den hyppigste og alvorligste og et RNA virus som tilhører familien Orthomyxovirus. Et influenza A-virus har 1 H-antigen og 1 N-antigen. Der kendes aktuelt 18 H-undertyper (H1–H18) og 11 N-undertyper (N1–N11). De influenza A typer, der typisk optræder som sæsoninfluenza blandt mennesker, er influenza A H1N1 og influenza A H3N2(1).

4.1. Prævalens

Hyppig i influenzasæsonen, der i Danmark varer fra december til marts. Under en influenzaepidemi kan op mod 20% af befolkningen være smittet med influenza.

4.2. Eksposition/risikogrupper

Risikoen for at få influenza som gravid er den samme som baggrundsbefolkningen, men risikoen for komplikationer er større. Influenza smitter ved dråbesmitte ved direkte eller indirekte kontaktsmitte via luftvejssekret til hånd/overflade til hånd og næse. Inkubationstiden er op til 7 dage, men de fleste vil få symptomer inden for de første dage (median inkubationstid omkring 2 dage for sæsoninfluenza). Influenza smitter almindeligvis fra symptomdebut til et døgn efter man er feberfri.

4.3 Risiko for gravide

De fleste gravide med influenza har et ukompliceret sygdomsforløb. Der er dog øget risiko for alvorlig og indlæggelseskrævende sygdom hos gravide i 2. og 3. trimester sammenholdt med ikke-gravide, formegentlig pga. nedsat lungekapacitet og nedsat immunstatus (2) Der er begrænset evidens om effekten af maternel influenza sygdom i forhold til fødselsoutcome (3).

En lille øget risiko for maternel dødelighed i 2. og 3. trimester er set i forbindelse med epidemier, senest i 2009 med H1N1 epidemien(4). Denne øgede mortalitet var udelukkende blandt gravide med øvrige risikofaktorer som diabetes, fedme, høj alder, rygning eller blandt immunsupprimerede(4). Blandt hospitalsindlagte gravide var der øget risiko for spontan præterm fødsel med odds ratio på 2.5 (1.6–3.9))(5).

4.4 -4.5 Risiko for foster og nyfødte

Der er intet der tyder på hæmatogen spredning af influenzavirus og det passerer ikke placenta, omend case reports er beskrevet. Et enkelt systematisk review fra 2014 har fundet en association mellem første trimester influenza/influenzalignende sygdom og øget risiko for kongenitte (ikke-kromosomale) misdannelser(6). Evt misdannelser fra influenza eller influenzalignende sygdom vil forventes at blive påvist i fbm. rutine-screening i uge 12 og 20. Influenza i 1. trimester giver derfor ikke anledning til særlig opfølgning. Der er ikke påvist øget risiko for teratogen effekt af hverken influenzavaccination eller antiviral behandling. Øget neonatal morbiditet/mortalitet er set hvis mødrene er så syge i relation til influenza, at der er behov for indlæggelse på intensiv afdeling. Gravide med H1N1 under epidemien i 2009, som var indlagt på intensiv afdeling, havde signifikant øget risiko for præterm fødsel og SGA (small for gestational age) med justeret relativ risiko på hhv. 3.9 [2.7, 5.6] og 4.6 [2.9, 7.5]. Gravide med influenza, som ikke var indlæggelseskrævende, havde ikke øget risiko for negativt fødselsoutcome(7).

4.6 Diagnostik af gravid/nyfødt

Influenza diagnosticeres ved PCR på aspirat eller podning fra nasofarynx. Svælgpodning er et acceptabelt alternativ (8). Der kan udføres PCR hurtig-test de fleste steder med svarangivelse indenfor 1-4 timer.

4.7 Profylakse/vaccine

Influenzavaccine anbefales fra andet trimester i graviditeten. Gravide, der tilhører en ekstra risikogruppe, anbefales vaccination uanset gestationsalder (f.eks. kronisk syge, svært overvægtige, immunsupprimerede). Influenzavaccine kan også gives under ammeperioden. Vaccineeffekten indtræder 10-14 dage efter vaccination.

I sæson 2018/2019 blev 16.912 kvinder i Danmark influenzavaccineret i 2. eller 3. trimester(9). Opgørelser på gravide i Danmark fra 2010 til 2016 viste at kvinder, der blev vaccineret med den trivalente inaktiverede influenzavaccine under graviditeten, havde 64% lavere risiko for, at blive syge med influenza i forhold til de der ikke blev vaccineret. Desuden viste undersøgelsen, at spædbørn af vaccinerede mødre havde 57% lavere risiko for at blive syge med influenza i forhold til spædbørn født af mødre der ikke var vaccineret(10).

Data fra vaccination af gravide har ikke påvist skadelige virkninger på fosteret eller moderen.

4.8 Behandling

Influenza kan behandles med antivirale lægemidler, som forhindrer virus i at sprede sig i kroppen. Den antivirale behandling skal startes hurtigst muligt og senest 48 timer efter symptomdebut. Behandles med tablet Tamiflu (Oseltamivir) 75 mg x 2 dagligt i 5 dage.

Der er ikke mistanke om, at Tamiflu medfører fosterskader. Amning er ikke kontraindiceret.

4.9 Forløsningsmetode

Efter vanlige obstetriske retningslinjer.

Referencer

1. SSI. Influenza 2017 [Available from: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsleksikon/i/influenza>].
2. Mertz D, Geraci J, Winkup J, Gessner BD, Ortiz JR, Loeb M. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine*. 2017;35(4):521-8.
3. Fell DB, Savitz DA, Kramer MS, Gessner BD, Katz MA, Knight M, et al. Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2017;124(1):48-59.
4. Mertz D, Lo CK, Lytvyn L, Ortiz JR, Loeb M. Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis. *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):683.
5. Meijer WJ, van Noortwijk AG, Bruinse HW, Wensing AM. Influenza virus infection in pregnancy: a review. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2015;94(8):797-819.
6. Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2014;29(4):809-23.
7. Newsome K, Alverson CJ, Williams J, McIntyre AF, Fine AD, Wasserman C, et al. Outcomes of infants born to women with influenza A(H1N1)pdm09. *Birth defects research*. 2019;111(2):88-95.
8. Infektionsmedicin DSf. Influenza (2018) 2018 [Available from: <http://www.infmed.dk/guidelines>].
9. SSI. Vaccinationer 2019 [Available from: <https://www.ssi.dk/vaccinationer>].

10. Molgaard-Nielsen D, Fischer TK, Krause TG, Hviid A. Effectiveness of maternal immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women and their infants. *Journal of internal medicine*. 2019;286(4):469-80.

5. Listeria og graviditet

Listeria er en fødevarerbåren sygdom forårsaget af den grampositive, intracellulære bakterie *Listeria monocytogenes*. Bakterien er lavpatogen hos raske mennesker, men kan forårsage sygdom hos immunsupprimerede, herunder ældre og gravide(1).

5.1. Prævalens/incidens

- Ca. 50 sygdomstilfælde af listeria om året i DK.
- Mortalitet ca. 25 %.
- 1-3 registrerede tilfælde af listeriose blandt gravide hvert år i perioden 2014-2018, i alt 12 tilfælde - 4,1/100.000 fødsler. Af de 12 registrerede tilfælde blandt gravide, endte otte med abort, dødfødsel eller at barnet døde kort tid efter fødslen(2)
- Se sygdomsovervågning på SSI's hjemmeside: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/l/listeriose---opgoerelse-over-sygdomsforekomst-2014-2018>

5.2. Ekspositioner/risikogrupper

- Findes overalt i miljøet
- Forekommer asymptomatisk i tarmflora hos 5-10 %
- Noninvasiv *L. monocytogenes* krydser ikke den gastrointestinale barriere, hvorimod den invasive form kan krydse den gastrointestinale barriere i tyndtarmen med spredning til de mesenterielle lymfeknuder, milten, leveren og videre til hjernen og placenta ved graviditet.
- Fødevarerbåren sygdom: Upasteuriseret mælk, bløde oste, kød, kødprodukter, kylling, røget og grillet laks. Formerer sig ved dårlig fødevareropbevaring, men vokser selv ved køleskabstemperatur. Gravide, der har været eksponeret for listeria inficerede fødevarer i relation til tilbagekaldelser og som er velbefindende behøver ikke at undersøges for listeriose
- Immunsvækkede i øget risiko

5.3. Risiko for gravide (pr. trimester)

- 20-30 gange hyppigere hos gravide på grund af supprimeret cellemedieret immunrespons under graviditeten
- Inkubationstid 3-70 dage
- Infektion hyppigst i 3.trimester
- Asymptomatiske - op til 30 %
- Influenzalignende symptomer, myalgier, febrilia, plukkeveer, gastrointestinale symptomer(diarre)
- Diagnosticeres ofte sent pga. uspecifikke symptomer
- Mindre liv
- Chorioamnionitis
- Listeria sepsis
- CNS-infektion
- Øget risiko for spontan abort, truende for tidlig fødsel, foetus mors
- Ved maternal infektion i 1. trimester er der rapporteret op til 65 % risiko for spontan abort,

hvorimod der er 26% risiko for graviditetstab/fosterdød i 2. og 3.trimester(3, 4).

- I et studie med 107 gravide kvinder diagnosticeret med listeria er der rapporteret præterm fødsel hos 45% og hos 21% var der under fødslen feber, grønt fostervand og påvirket fosterhertelyd. 40% fik sectio(4)
- Maternel død sjældent

5.4. Risiko for foster

- Transplacentær smitte fra mater
- 96% af maternelle infektioner overføres til foster inden for 14 dage(5), men fosterpåvirkning indtræder senere(6)
- Op til 20% risiko for spontan abort eller foetus mors
- Ved føtal smitte øget risiko for præterm fødsel
- Risiko for granulomatosis infantiseptica (abscesser/granulomer i multiple interne organer)(7)

5.5. Risiko for den nyfødte

- Sepsis og meningitis
- Neonatal død
- Neurologiske sequelae
- Partum/early onset: Febrilia, respiratory distress pneumoni, neurologiske symptomer, udslæt, gulsot. Infektion opdages undertiden først efter et par dage. Mortalitet 20-60 %
- Sen sygdom/late onset (8-28 dage): Meningitis med febrilia og spændte fontaneller, irritabilitet.
- Mortalitet omvendt korreleret til gestationel alder ved fødsel(8)
- Smitte via fødselskanalen fra koloniserede, ikke-syge mødre

5.6. Diagnostik af gravid/foster/nyfødt

- Listeria påvises ved bloddyrkning og dyrkning af cerebrospinalvæske. Ved Listeria-udbrud evt ved dyrkning af fæcesprøver. Dette kræver speciel aftale med KMA og er yderst sjældent indiceret da tolkningen forstyrres af asymptomatisk bærertilstand
- Serologiske prøver har ingen værdi

Gravid:

- Undersøgelse ud fra klinisk mistanke samt eksposition. Ved formodet eksponering kan man opdele gravide i tre grupper:
 - Asymptomatiske: Ingen behandling. Revurdering ved symptomer
 - Milde symptomer og afebrile: Ekspekterende behandling. Ved fosterpåvirkning, da udredning med bloddyrkning
 - Febrile og/eller symptomatiske: Bloddyrkning og antibiotisk behandling bør opstartes(9)
- Rekvisitioner skal altid mærkes med "Listeria", da der ikke undersøges rutinemæssigt for Listeria

Foster:

- Der findes ingen kendte specifikke ultralydsfund associeret med føtal listeriose
- Amniocentese med Gramfarvning og dyrkning af fostervand kan overvejes ved mistanke om intrauterin sepsis.
- Placentapodning postpartum

Nyfødt:

- Bloddyrkning
- Dyrkning fra spinalvæske

5.7. Profylakse/vaccine

- Ingen vacciner tilgængelige
- Listeria-udbrud forbundet med risikofødevarer
- Information af gravide, der anbefales at undgå risikofødevarer under graviditet
- Frysning af eksponerede fødevarer dræber ikke bakterierne, men supprimerer formeringen
- Generelle råd om madlavning herunder gennemstegt kød, fisk og fjerkræ, god køkkenhygiejne, skylning af grøntsager, god opbevaring
- Undgå upasteuriserede mælkeprodukter og bløde oste
- Mad, der opbevares i køleskab i lang tid, bør ikke spises uden ordentlig opvarmning

5.8. Behandling

- Behandling bør altid fastlægges i samråd med infektionsmedicinere og/eller mikrobiologer
- Ampicillin i.v. i høje doser. Minimum 14 dages behandling ved verificeret listeria infektion. Gentamycin kan tillægges behandlingen
- OBS: Listeria er resistent mod cephalosporiner
- Overgang til peroral behandling afhænger af klinikken og bør ske i samråd med infektionsmedicinere og/eller mikrobiolog
- Ved penicillinallergi: Samråd med mikrobiolog/infektionsmedicinere. Bactrim(trimetoprim + sulfamethizol) kan overvejes (kontraindiceret i 1. trimester)

5.9. Forløsningsmetode

Efter vanlige obstetriske indikationer

Referencer

1. Craig AM, Dotters-Katz S, Kuller JA, Thompson JL. Listeriosis in Pregnancy: A Review. *Obstet Gynecol Surv.* 2019;74(6):362-8.
2. Seruminstutit S. Listeriainfektion 2019 [Available from: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsleksikon/l/listeria-infektion>.
3. Centers for Disease C, Prevention. Vital signs: Listeria illnesses, deaths, and outbreaks--United States, 2009-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(22):448-52.

4. Charlier C, Perrodeau E, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(5):510-9.
5. Madjunkov M, Chaudhry S, Ito S. Listeriosis during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(2):143-52.
6. Elinav H, Hershko-Klement A, Valinsky L, Jaffe J, Wiseman A, Shimon H, et al. Pregnancy-associated listeriosis: clinical characteristics and geospatial analysis of a 10-year period in Israel. *Clin Infect Dis.* 2014;59(7):953-61.
7. Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, Calderwood SB, Wing EJ. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(4):260-9.
8. Awofisayo A, Amar C, Ruggles R, Elson R, Adak GK, Mook P, et al. Pregnancy-associated listeriosis in England and Wales. *Epidemiol Infect.* 2015;143(2):249-56.
9. Committee on Obstetric Practice ACoO, Gynecologists. Committee Opinion No. 614: Management of pregnant women with presumptive exposure to *Listeria monocytogenes*. *Obstet Gynecol.* 2014;124(6):1241-4.
10. Lamont RF¹, Sobel J, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Kim SK, Uldbjerg N, Romero R. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review. *J Perinat Med.* 2011 May ; 39(3): 227–236

6. Malaria og graviditet

Baggrund

Mennesker kan inficeres af fem typer: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* og *P. knowlesi*. Parasitten smitter via myg og overføres via blodet til leveren hvor den modnes indtil den igen frigives til blodet og inficerer erythrocytterne. Her modnes parasitten indtil erythrocytten sprænges og nye erythrocytter inficeres(1). *P. falciparum* kan sekvestrere i kapillærerne ude i organer og dermed medføre forskellige former for organsvigt. Bindingen sker ved hjælp af variante antigener (*PfEMP1*) udtrykt på erythrocyttens overflade(2).

Transmission kan også ske fra menneske til menneske gennem inficeret blod, og bloddonorer er derfor i karantæne efter ophold i et område med endemisk malaria¹.

6.1 Prævalens/incidens

Årligt smittes omkring 219 millioner med malaria, 435.000 dør(3). Der er årligt ca. 100 tilfælde af importeret malaria i Danmark(4).

6.2 Ekspositioner/risikogrupper

Ophold indenfor de sidste 6 måneder i malaria-endemiske lande. Dog op til 3 år i områder med *P. ovale* og *P. vivax* da der kan forekomme dvalestadier i leveren og sygdom kan bryde frem igen lang tid efter eksponering(4;5). Malaria forekommer i de fleste tropiske lande. *P. falciparum* er dominerende i Afrika hvorimod *P. vivax* særligt forekommer i Asien og Sydamerika. *P. knowlesi* forekommer udelukkende i Sydøstasien. For forekomst i specifikke lande og områder henvises til https://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/a.html.

Gravide udgør en særlig risikogruppe.

6.3 Risiko for den gravide

Smitte kan forekomme i hele graviditeten(5-7). Inkubationstiden er minimum 6 dage, normalt 7-30 dage. *P. falciparum* kan medføre meget alvorlig og potentiel livstruende sygdom, hvorimod *P. vivax*, *ovale*, og *malariae* normalt har et mildere forløb. *P. knowlesi* er sjælden, men kan medføre høj parasitæmi-grad og alvorlig sygdom(4;8).

Gravide, der ikke tidligere i deres liv har været udsat for malaria, præsenterer sig med de samme symptomer som ikke-gravide, og kan blive alvorligt syge(9). Symptomer inkluderer feber, hovedpine, kulderystelser, myalgi, anæmi, kvalme/opkast, mavesmerter/diarre, hoste eller åndenød. Paraklinisk ses ofte trombocytopeni, let forhøjede levertal og evt. let nedsatte koagulationsfaktorer(4;5;9).

I malaria-endemiske lande vil gravide ofte præsentere sig med milde uspecifikke symptomer, eventuelt subklinisk. Dette skyldes at de tidligere har været eksponeret for malaria og har udviklet delvis immunitet med antistoffer overfor bl.a *PfEMP1*(6;7;10). Særligt infektioner med *P. falciparum* og *P. vivax* vil være af betydning da de inficerer placenta(7). *P. falciparum* sekvestrerer i placenta ved binding til syncytiotrophoblasten med *PfEMP1* VAR2CSA som er specifikt for malaria under graviditeten(11;12). Der udvikles antistoffer overfor VAR2CSA ved gentagne infektioner og særligt førstegangsgravide er derfor i risiko(7). Immigranter fra malaria endemiske lande, der for nyligt er kommet til Danmark, kan således have meget milde og uspecifikke kliniske symptomer, men sygdommen kan stadig have store konsekvenser for fosteret(6;7;10).

¹ <https://bloddonor.dk/tapning-hvor-og-hvordan/karantaeneregler/liste-gaeldende-karantaeneregler/>

Ukompliceret malaria er karakteriseret ved cerebralt/alment relativt upåvirkede og parasitæmigrad < 2 % (dog < 5% for semi-immune)(4;5).

Kompliceret malaria forårsages af *P. falciparum* med et eller flere af følgende symptomer: Påvirket bevidsthedsniveau og/eller kramper, akut respiratorisk distress syndrom, hypotension, abnorm blødningstendens /DIC, ikterus, hæmoglobinuri, svær anæmi, lungeødem, almen svækkelse, hyperparasitæmi => 2 %, acidose, hypoglykæmi, påvirket nyrefunktion, hyperlaktatæmi, (4;5).

6.4 Risiko for foster

Intrauterin eksponering for malaria kan medføre føtal væksthæmning, lav fødselsvægt, præterm fødsel, dødfødsel, samt spontan abort. Særligt *P. falciparum* og *P. vivax* påvirker fosterets vækst og fødselsvægten, da de inficerer placenta(6;7;13). Smitte i 1. og 2. trimester har muligvis de største konsekvenser for fosteret(13-17).

6.5 Risiko for nyfødte

Kongenit malaria defineres som infektion indenfor første leveuge: Smitten sker formentlig ved fødslen men transplacentalt smitte kan ikke udelukkes. Ses ved *P. falciparum*(18-22), og sjældnere *P. vivax* (20;22;23). Risikoen er formentligt højest for nyfødte af non-immune mødre og ved høj parasitæmi og kan være en potentielt alvorlig infektion med symptomer som beskrevet i afsnit 6.3(22). Derimod er den oftest asymptomatisk i endemiske områder og mange nyfødte clearer deres infektion spontant(6;19;21). Dette skyldes muligvis medfødt immunitet samt parasiternes præference for erythrocytter med HbA fremfor HbF(22;24).

Hyppigheden af vertikal smitte er uvis. Tidligere er meget høje prævalenser rapporteret(6), men nyere studier angiver en prævalens på få procent(19-21) eller er enkelt-stående case-reports(18;23). Der er ikke altid overensstemmelse mellem den materielle og kongenitte malaria fænotype og der er diagnosticeret kongenitte malaria tilfælde uden påvist maternel infektion(19;20). Det er derfor muligt at nogle af de rapporterede kongenitte tilfælde ikke skyldes reel smitte, men derimod en ny infektion i de første levedage, kontaminering af navlesnorsblod eller PCR detektion af parasit makromolekyler der har passeret placenta fremfor levende parasitter(22).

6.6 Diagnostik(4)

Infektion hos den gravide eller den nyfødte kan diagnosticeres med følgende metoder. Kontakt nærmeste infektionsmedicinske eller mikrobiologiske afdeling med henblik på lokal praksis, da denne kan variere.

- 1) Gold standard er: Mikroskopi af Giemsa farvet perifer blodudstryg og tyk-dråbe præparat. Påviser aktiv infektion og kvantificerer parasit byrden.
- 2) Point-of-care (POC) test, fx First Response©. Testen er baseret på detektion af cirkulerende parasit antigen (Histidine-Rich Protein 2 (HRP2) og parasit-laktatdehydrogenase (pLDH)). POC har lav sensitivitet ved lav parasitæmi (80% ved <200 parasitter per ul).
- 3) LAMP (Loop-mediated isothermal amplification) DNA test eller anden PCR (polymerase chain reaction) metode. Har høj sensitivitet (LAMP 99 %) og specificitet (LAMP > 99 %).

Positiv POC/LAMP/PCR skal altid suppleres med et blodudstryg med henblik på at vurdere parasitgrad og behandlingseffekt. Ved positiv POC/LAMP/PCR men negativ mikroskopi er det foreneligt med submikroskopisk malaria-infektion eller falsk positiv prøve og diagnostik bør gentages. Da POC kan være falsk negativ skal der ved klinisk mistanke altid suppleres med anden diagnostik.

6.7. Profylakse/vaccine

Der er ikke nogen tilgængelig vaccine. Da malaria kan udvikle sig til en meget alvorlig infektion skal vigtigheden af rejsen altid overvejes nøje. Der anbefales kontakt til infektionsmedicinsk afdeling for individuel vurdering og vejledning.

Profylakse består dels af medicin og dels af personlig beskyttelse med insekticid behandlet myggenet, myggespray², langærmede trøjer og lange bukser i skumringstiden/aftentimer(9). Typen af medicin afhænger af resistens mønster og det er ikke alle typer malaria medicin der kan bruges af gravide og ammende(4;8).

Profylakse ved kortere ophold(4;8)

	Gravide	Ammende	Administration
Malarone ^a	Nej	Nej	1/dgl. Start 1-2 dage før afrejse. Ophør 7 dage efter hjemkomst
Chloroquin ^b	Ja, alle trimester	Ja ^c	1/uge. Start 1-2 uger før afrejse. Ophør 4 uger efter hjemkomst
Doxycylin	Ja, 1. trimester	Ja ^c	1/dgl. Start 1-2 dage før afrejse. Ophør 4 uger efter hjemkomst
Mefloquine	Ja, alle trimester ^d	Ja ^d	1/uge. Start 2 uger før afrejse. Ophør 4 uger efter hjemkomst
Primaquine	Nej	Ja ^e	1/dgl. Start 1-2 dage før afrejse. Ophør 7 dage efter hjemkomst

^aAtovaquone/Proguanil. ^bPlaquenil. ^cKan om nødvendigt anvendes ^dMeflokin er afregistreret i Danmark, men kan udleveres ved særlig rekvisition af speciallæger i infektionsmedicin eller klinisk mikrobiologi med udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Bør kun bruges ved uundgåelig rejse til område med chloroquin-resistent falciparum-malaria Tidligere forbehold for brug i 1 trimester og 3 måneder før konception grundet muligt teratogen virkning, men Food and Drug Administration i USA har i oktober 2019 ændret retningslinierne til brug i alle trimester uden mistanke om teratogen virkning(8) ^eHvis hverken mor eller barn har G6PD mangel.

Ved længere tids ophold kan det overvejes at følge de lokale retningslinier, normalt sulfadoxine/pyrimethamine fra uge 16(5). Der er dog udbredt resistens og nyere studier tyder på at dihydroartemisinin-piperaquine er mere effektivt, men dette er endnu ikke WHO's anbefaling(25;26).

6.8 Behandling(4;5)

Infektionsmedicinsk afdeling vil normalt varetage behandling af malaria, hvor der tages højde for sygdomsgrad, type parasit, resistensmønstre samt gestationsalder.

² Der foreligger kun få studier på picaridin (Autan®) og DEET til gravide. Der er ikke beskrevet konkrete fosterskader, bør brugen af disse stoffer direkte på huden minimeres. Tøjet kan med fordel imprægneres med myggeafvisende- eller insekticid-spray (<https://rejse.ssi.dk/rejseraad-til-gravide>)

<i>P. falciparum</i>	1 trimester	2. og 3. trimester
Ukompliceret	Tbl. Kinin + Clindamycin Eller Tbl Kinin + Doxycyklin	Tbl. Riamet (Artemether/Lumefantrin) ^a Eller Tbl. Eurartesim (Dihydroartemisin/Piperaquin) ^a Eller Tbl. Kinin + Clindamycin
Kompliceret	Artesunate iv. Eller Kinin iv + Clindamycin iv. <i>Efterfulgt af Tbl. Riamet, Tbl. Eurartesim eller Tbl. Kinin+Clindamycin når patienten er stabil</i>	
<i>P. vivax, p. ovale, p. malariae</i>	Tbl. Plaquenil (Hydroxychloroquin) ^b Hydroxychloroquin resistente <i>P. vivax</i> behandles som ukompliceret <i>P. falciparum</i> ^c	
<i>P. knowlesi</i>	Som for <i>P. vivax, ovale eller malariae</i> . Ved kompliceret sygdom som for <i>P. falciparum</i>	

^aRiamet eller Eurartesim er 1. valg i 2. og 3. trimester. ^bPrimaquine bruges til behandling af dvale stadiet af *P. vivax* og *P. ovale*, men må ikke bruges i graviditeten. ^cForekommer i Papua Ny Guinea, Indonesien, Myanmar, Indien samt Central- og Sydamerika.

6.8. Forløsningsmetode

Der er ingen særlige forholdsregler og kan følge almindelige obstetriske retningslinjer.

Referencer

(Referencenumrene i teksten refererer til den detaljerede referenceliste i **Appendiks 4**)

- Desai M, Ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007;7:93-104.
- Rogerson SJ, Desai M, Mayor A, Sicuri E, Taylor SM, van Eijk AM. Burden, pathology, and costs of malaria in pregnancy: new developments for an old problem. *Lancet Infect Dis* 2018;18:e107-e118.
- Desai M, Hill J, Fernandes S, Walker P, Pell C, Gutman J et al. Prevention of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2018;18:e119-e132.
- Malaria in Pregnancy, WHO Evidence Review Group meeting report, 13–16 July 2015, <https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-sept2015-erg-mip-report.pdf>, Accessed 22 October 2019.
- WHO – Guidelines for the treatment of malaria 2015. Third edition, ISBN: 978 92 4 154912 7.
- WHO website, Malaria in pregnancy, https://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/pregnancy/en/ accessed 22 October 2019
- Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/malaria>, accessed 28 November 2019
- Dansk selskab for infektion medicin. Guideline ”Malaria diagnostik og behandling”, <http://www.infmed.dk/guidelines>, accessed 22 October 2019

7. Mæslinger og graviditet

7.1 Prævalens/incidens

Incidensen af gravide med morbilli er meget lav i Danmark. Sygdommen er anmeldelsespligtig. Statens Serum Institut registrerer ikke evt graviditet ved morbilli. Per november 2019 var der i alt 15 tilfælde i Danmark, hvoraf der var 2 kvinder i aldersgruppen 24 – 35 år, som potentielt kunne være gravide(1).

Fra 1 januar 2019 til 30 september 2019 er der registreret 12.064 tilfælde i 24 lande i Europa. I forhold til indbyggertal toppede Bulgarien, men også Frankrig, Italien, Polen og Rumænien har mange tilfælde(2).

Danmark opfyldte i 2017 WHO betingelserne for at have elimineret mæslinger. Elimination betyder, at der ikke har været vedvarende smitte af mæslinger i landet i de seneste tre år.

Eliminationen af mæslinger følger præcis 30 år efter, at MFR-vaccinen blev introduceret i Danmark i 1987.

7.2 Eksposition/risikogrupper

Kvinder der ikke har fået MFR vaccine eller ikke har haft sygdommen tidligere.

Særligt udsatte: uvaccinerede HIV smittede

7.3 Risiko for gravide

Sammenlignet med ikke-gravide har gravide, der smittes med mæslinger flere indlæggelser og en øget forekomst af pneumoni. Et deskriptivt studie af 58 gravide smittede viste at 60% blev indlagt og 26 % havde pneumoni, to kvinder døde(3).

7.4 Risiko for foster

Risiko for spontan abort /intrauterin fosterdød er formentlig lidt forøget, men der angives meget forskellige risici. I et ældre dansk studie fra Grønland aborterede 50%, der blev smittet i løbet af graviditetens første 8 uger.(4)

Flere studier angiver en øget risiko for præterm fødsel: helt op til 26% i det største studie(3), men tallene er usikre, da studierne er gamle og heterogene.

Der er ingen evidens for øget forekomst af medfødte misdannelser(4,5,6).

7.5 Risiko for nyfødt

Kongenit morbilli infektion defineres som udslæt tilstede ved fødslen eller i løbet af de første 10 levedage hos nyfødte af en mor, der er smittet med morbilli sent i graviditeten. Tilstanden er forbundet med øget mortalitet og risiko for skleroserende panencefalitis(7,8).

Forløbet kan formentlig mildnes ved behandling med humant immunoglobulin(9,13).

7.6 Diagnostik af gravid/foster/nyfødt

Ved formodet infektion: Statens Serum Institut: morbillivirus antistof(R-nr.255) i blod, analysen udføres en gang ugentlig(10).

Virus kan påvises i svælgpodning, nasofarynxsekret, blod og i urin i det akutte forløb og op til flere uger efter den akutte sygdom ved PCR. Denne kan udføres som hasteanalyse efter forudgående aftale med vagthavende på Virologisk afdeling (MDV) Statens Serum Institut. Morbillivirus (RNA)(R-nr.618)(11)

7.7 Profylakse/vaccine:

Vaccination med levende svækket virus frarådes under graviditet og vaccine skal gives mindst en måned før evt graviditet. Nybagte mødre, der ikke er vaccinerede kan derimod vaccineres umiddelbart efter fødslen og kan stadig amme deres børn, idet kun ganske lidt viralt RNA går over i modermælken(12).

Fra 1.april 2018 kan alle voksne blive gratis vaccineret med MRF-vaccinen hos egen læge eller på en privat vaccinationsklinik. Vaccinen yder effektiv beskyttelse, hvis den gives inden for 72 timer fra udsættelse for smitte.

Den aktuelt anvendte MFR-vaccine (M-M-R VaxPro®) giver beskyttelse mod mæslinger efter én dosis hos 95 % af vaccinerede. Da den individuelle beskyttelse således er meget høj, og vi allerede har en meget høj beskyttelse i befolkningen, vurderes det at være tilstrækkeligt at tilbyde voksne én dosis MFR-vaccine. Der er ingen risiko ved at vaccinere en person, der allerede er immun mod mæslinger, og det anbefales derfor ikke at måle antistoffer mod mæslinger før evt. MFR-vaccination.

Nyfødte er immune overfor morbillivirus via antistoffer fra moderen, der har haft sygdommen eller er vaccineret.

I en befolkning som vores med en høj vaccinationsgrad aftager beskyttelsen af spædbørn over tid og kan være væk allerede efter 1 – 4 måneder. Efter udsættelse for smitte eller under udbrud af morbilli kan MFR vaccinen derfor evt anvendes allerede fra 6 mdrs alderen(13).

7.8 Behandling:

Humant immunoglobulin (f.eks Beriglobin) kan gives som forebyggelse eller for at svække sygdommen i op til 6 døgn fra udsættelse for smitte. Immunoglobulin kan anvendes fra fødslen, hvis det forventes at barnet ikke har modtaget antistoffer fra moderen(14). Ved usikker immunstatus hos gravide anbefales måling af antistoffer før der gives immunoglobulin. Ig- behandlingen skal dog ikke udsættes til svaret på immunstatus foreligger.

7.9 Forløsningsmetode:

Efter sædvanlige obstetriske instrukser

Referencer

1. <https://statistik.ssi.dk//sygdomsdata>
2. <https://www.ecdc.europa.eu/en/measles>
3. Eberhart-Phillips JE, Frederick PD, Baron RC, Mascola L. Measles in pregnancy: a descriptive study of 58 cases. *Obstet Gynecol* 1993;82:797-801
4. Jespersen CS, Littauer J, Sagild U. Measles as a cause of fetal defects. a retrospective study of ten measles epidemics in Greenland. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:367-72
5. Ali ME, Albar HM. Measles in pregnancy: maternal morbidity and perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59:109-13
6. Siegel M, Congenital malformations following chickenpox, measles, mumps and hepatitis. Results of a cohort study. *JAMA* 1973;226:1521-4

7. Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol* 2007;36:1334-48
8. Rasmussen SA, Jamieson DJ. What Obstetric Health Care Providers Need to Know About Measles and Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015 Jul;126(1):163-70
9. Charlier C, Hourrier S, Leruez-ville M, Zahar JR, Floret D, salomon LJ, et al. Polyvalent immunoglobulins in neonates after perinatal exposure to measles: benefits and long-term tolerance of immunoglobulins. *J Infect* 2015, vol 71; 1:131-34
10. <https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/m/255>
11. <https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/m/618>
12. Alain S, Dommerques MA, Jacquard AC et al. State of the art: Could nursing mothers be vaccinated with attenuated live virus vaccine? *Vaccine*. 2012;30:4921-6
13. Guerra FM, Crowcroft NS, Friedman L, Deeks SL, Halperin SA, Severini A, Hatchette TF, Bolotin S; Immunity of Canadians and Risk of Epidemics (iCARE) Network. *Vaccine*. 2018 Feb 28;36(10):1248-1255
14. <https://www.ssi.dk/vaccinationer/boernevaccination/vaccination-mod-maeslinger>

8. Q feber (*Coxiella burnetii*) og graviditet

Q feber er en infektion forårsaget af bakterien *Coxiella Burnetii*. Q-feber er en såkaldt zoonose, dvs. en infektion, der kan overføres fra dyr til mennesker.

8.1 Prævalens/incidens

Der foreligger ikke danske tal, Q-feber ikke er anmeldelsespligtig (pr. december 2019).

8.2 Ekspositioner/risikogrupper

Dyrlæger, landmænd og andre i tæt kontakt med kvæg, geder og får; *C. burnetii* udskilles i urin, fæces, mælk, placenta og fostervand. Gravide med relevant eksponering bør undersøges for Q-feber og ved kontinuerlig eksponering gentages serologi med 4-6 ugers interval.

Smitteforhold per trimester:

Smitte særligt i første trimester er associeret med øget risiko for obstetriske komplikationer og kronisk/persisterende infektion (1).

8.3-8.5 Risiko for gravid/foster/nyfødt (2-5)

Inkubationstiden er 2-4 uger. Gravide er oftest asymptomatiske. I den akutte infektionsfase kan der forekomme influenzalignende symptomer og eventuelt et makulopapulært udslæt. Den akutte infektion kan kompliceres af pneumoni, hepatitis og akut endocardit. Sjældne komplikationer i form af pericardit og/eller myocardit, aseptisk meningit og/eller encephalit ses hos omkring 1%.

Gravide er i øget risiko for at udvikle persisterende fokal infektion som kronisk endocardit, vaskulær infektion, knogle- og ledinfektion. Persisterende infektion forekommer hos 1-5 %. Der foreligger ikke incidens for gravide isoleret.

Reaktivering af Q feber i en efterfølgende graviditet er beskrevet.

Enkelte studier har påvist en øget forekomst af spontan abort, IUGR (vasculit og/eller vaskulær trombose medførende placentainsufficiens), intrauterin fosterdød (inficeret placenta), oligohydramnios og præterm fødsel. I en case-serie (3) (n=136) beskrives 7 cases med malformationer (hypospadi, n=2; hydrocele, n=1; Potter syndrom med bilateral agenesi, n=1; hydronefrose, n=1; hyndaktyli, n=1; svære misdannelser, n=1).

Der er ikke beskrevet fødsel af levendefødte, smittede børn i litteraturen.

C. burnetii udskilles i modermælk. Betydningen heraf for barnet er ukendt, og amning frarådes ikke i Danmark.

8.6 Diagnostik (foster/gravid) (6)

Serologi: fase II og I antigener mod *Coxiella burnetii*.

Endvidere anbefales følgende blodprøver: ALAT, trombocytter, SR, CRP, leukocytter og differentialtælling.

Akut infektion: En 4-folds stigning i IgG antistoffer mod fase II eller kombinationen af Positiv IgM og IgG antistoffer mod fase II antigener er tegn på en aktuel infektion. Der anbefales gentagelse af serologi samt ovenstående blodprøver efter mindst 2 uger. Patienten er ikke smittet, hvis ikke der ses stigning i fase II IgG eller øvrig paraklinik.

Serokonvertering: Ses 7-21 dage efter symptomdebut. Efter en akut infektion kan der påvises IgG antistoffer mod fase II i op til flere år. IgM antistoffer mod fase II oftest er umålelig lav 4 måneder efter smitte med Q feber.

Kronisk infektion: Positive IgG antistoffer mod fase I indikerer, at der kan være tale om en

persisterende infektion, men er ikke i sig selv nok til at stille diagnosen.

IgG fase I titer > 1:256 betragtes som positiv; titer 1:128-256 er inkonklusiv; titer < 1:128 er negativ.

IgG fase II titer > 1:512 betragtes som positiv; titer 1:128-512 er inkonklusiv; titer < 1:128 er negativ.

IgM fase I titer > 1:64 betragtes som positiv; titer 1:64 er inkonklusiv; titer < 1:64 er negativ.

IgM fase II titer > 1:128 betragtes som positiv; titer 1:64-1:128 er inkonklusiv; titer < 1:64 er negativ.

Positiv eller inkonklusiv serologisk undersøgelse anbefales konfereret med det laboratorium, der har udført analysen.

Leucocytose og trombocytopeni ses ved akut infektion hos omkring 25 %, mens levertallene hos 85% er 2-10 fold forøget.

Gravide med Q feber bør følges med tilvækstscanninger i 3. trimester pga. øget risiko for IUGR.

8.7 Profylakse/vaccine

Gravide der arbejder med kvæg, geder og får bør tilrådes at begrænse håndtering af abortmateriale, assistere ved fødsler og behandle post partum infektioner. Personlige værnemidler, maske med p3 filter, latexhandsker og beskyttelsesbriller anbefales.

Der findes en kommerciel vaccine mod Q feber, Q-Vax, der dog ikke forhandles i Danmark.

8.8 Behandling

Co-trimoxazol (sulfamethoxazol/trimethoprim) virker som et infektionsdæmpende antibiotika og kan anvendes i 2. og 3. trimester med samtidig tilskud af folsyre. Behandling med co-trimoxazol frarådes i 1. trimester, hvor doxycyklin i stedet anbefales. Kurativ behandling med doxycyklin i kombination med hydroxychloroquin er kontraindiceret i graviditeten, men grundet den øgede risiko for udvikling af kronisk infektion kan behandlingen i visse tilfælde iværksættes fra fødslen op til 18 måneder postpartum. Behandling under og efter graviditeten varetages i samarbejde med infektionsmedicinere.

8.9 Forløsningsmetode

Det anbefales at fødslen så vidt muligt foregår på et fødested med neonatal beredskab. Vaginal fødsel er ikke kontraindiceret og skalpelektrode, cup og tang kan anvendes uden risiko for smitte.

Smitte- og hygiejneforhold i forbindelse med fødslen (7)(Appendix 5)

Pårørende der deltager i fødslen må ikke udsættes for stænk af blod og fostervand.

Gravide, børn, personer i immunsupprimerende behandling eller personer disponeret til endocarditis, bør i videst muligt omfang ikke deltage ved fødslen.

Personale bør anvende personlige værnemidler ved ophold på fødestuen: engangshandsker, engangsovertrækskittel ved risiko for forurening af arbejdstøj, samt maske og beskyttelsesbriller/visir ved risiko for stænk.

Linned indeholdende blod og/eller fostervand, engangsudstyr samt personlige værnemidler bortskaffes som risikoaffald.

Der bør så vidt muligt anvendes engangsudstyr. Flergangsinstrumenter rengøres og desinficeres umiddelbart efter fødslen i instrumentvaskemaskinen.

Barnet bades umiddelbart efter fødslen, personlige værnemidler anvendes, stænk bør undgås. Det er væsentligt, at der ikke sker indtørring af blod og væsker, spild optøres umiddelbart og der bør pletdesinficeres med klorholdigt desinfektionsmiddel.

Rengøringspersonalet bør anvende engangshandsker. Rengøring udføres med almindelige rengøringsmidler, hvorefter alle overflader på leje, øvrigt anvendt udstyr, gulv og tilgrænsende vægge desinficeres med et klorholdigt desinfektionsmiddel.

Referencer

1. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, et al. Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. *Clin Infect Dis* 2007; 45:548.
2. Angelakis E, Edouard D, Lafranchi MA, et al. Emergence of Q fever arthritis in France. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 1064.
3. Million, M, Roblot F, Carles D, et al. Reevaluation of the risk of fetal death and malformation after Q Fever. [Clin Infect Dis](#). 2014 Jul 15;59(2):256-60.
4. Nielsen SY, Mølbak K, Henriksen TB, Kroghfelt KA, Larsen CS, Villumsen S. Adverse Pregnancy Outcomes and *Coxiella burnetii* Antibodies in Pregnant Women, Denmark. [Emerg Infect Dis](#). 2014 Jun;20(6):925-31.
5. Nielsen SY, Andersen AM, Mølbak K, Hjøllund NH, Kantsø B, Kroghfelt KA, Henriksen TB. No excess risk of adverse pregnancy outcome among women with serological markers of previous infection with *Coxiella burnetii*: evidence from the Danish National Birth Cohort. *BMC Infect Dis*. 2013 Feb 17;13:87.
6. <https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/c/307>
7. SSI henviser til dokument, der ikke er tilgængeligt med hyperlink, vedhæftet som **Appendiks 4**

9. Rubella og graviditet

9.1 Prævalens/incidens

Incidensen af Rubella (Røde hunde) inficerede gravide er forsvindende lav i Danmark. Sygdommen er anmeldelsespligtig. I perioden 1994 – 2018 er der hos SSI registreret 15 tilfælde. Senest i 2008, hvor 4 tilfælde blev registreret. Det er uoplyst om der var tale om indvandrere, udlandssmitte eller manglende profylakse, men 3 ud af 4 blev registreret i Syd- og Vestsjælland, hvilket kunne tyde på en lokal smitteudbredelse. Der er ikke registreret nogle tilfælde af kongenit rubella syndrom i perioden.

9.2 Ekspositioner/risikogrupper

Risikogruppen er kvinder der ikke har modtaget MFR vaccine eller ikke er tidligere smittet før graviditet. Dette indebærer visse immigranter med anden etnisk baggrund samt børn af vaccineskeptikere. Der bør i øvrigt udvises skærpet opmærksomhed hos gravide immigranter fra 3.verdenslande (1,2).

Sjældne tilfælde af maternel re-infektion er blevet rapporteret (3) – både blandt vaccinerede og tidligere smittede. Risikoen for fosterskade angives dog som meget lav i sådanne tilfælde. Klinisk mistanke inklusive ultralyd går således ALTID forud for maternel serostatus. Man bør af samme grund udvise skærpet opmærksomhed hos gravide, der har været i kontakt med rubella-inficerede individer.

9.3 Risiko for gravide

Symptomerne på en rubellainfektion er, fraset det karakteristiske udslæt, almindelige virussyntomer som feber, hovedpine, træthed, lymfadenopati og polyartrit. Smitten sker ved dråbeinfektion 1-2 uger før til 2 uger efter udbrud af udslæt.

9.4 – 9.5 Risiko for foster/nyfødt

Smitten til fosteret foregår hæmatogent via placenta og forårsager primært iskæmiske skader. Typisk angives risikoen for fosterpåvirkning at være størst jo tidligere i graviditeten smitten sker; 95% risiko for misdannelser hvis < gestationsalder 8 uger. Ca 80% får kongenit rubella syndrom ved smitte i 1. trimester.

Smitte før uge 20 medfører udover en risiko for kongenit rubella syndrom en mindre absolut øgning af risikoen for spontan abort og fosterdød på 1-2% (4). Efter 20. gestationsuge er der risiko for IUGR, men kun sjældent mere fatale fosterpåvirkninger (5).

En meta-analyse af 10 studier (N=1.095), hvor den gravide er testet sero-positiv rapporterer en gennemsnitlig risiko for kongenit rubella syndrom på 41% (4). Transmissionsraten er dog meget varierende i kohorterne fra 9%-80%, hvilket tilskrives heterogenecitet i studiedesign. Risikoen er større i de første 8 uger versus GA 8-16, 66% vs 19% (4). Risikoen efter GA 16 er meget lav, der er rapporteret følgende estimater for kongenit rubella syndrom ved verificeret maternel rubella: GA 17-18 =3%, GA>19=0% (4).

Kongenit rubella syndrom er en tilstand der typisk involverer multiple organsystemer i forskelligt omfang, se nedenstående tabel (6).

Tabel 1. Prænatale ultralyds fund, præsentation ved fødsel, og sene manifestationer af kongenit rubella syndrom

	Prænatale ultralyds fund	Præsentation ved fødsel	Sen-manifestationer
Hjerte	Septumdefekter A.pulmonalis stenose	Ca. 10-20% Pulmonar stenose Åbentstående ductus arteriosus	
CNS	Mikrocephali Ventriculomegali Perioventrikulære kalcifikationer	Ca. 10-25% Mikrocephali Meningoencephalitis Sensorineural døvhed (19%)	Progressiv panencephalit Mental retardering Opmærksomhedsforstyrrelse Autisme
Oftalmiske	Mikroophthalmi Katarakt	Ca. 10-25% Retinopati Chorioretinit Katarakt Mikroophthalmi Glaukom	
Endokrine	-	-	Diabetes Thyreoidit Growth Hormone Deficit
Andre	IUGR Hepatosplenomegali	Trombocytopeni Hepatosplenomegali Ikterus Purpura	

9.6 Diagnostik (foster/gravid)

Som rutine screening for tidligere smitte eller vaccination kan IgG status bruges alene (6). Det skal noteres at en vis andel af prøverne kan være falsk negative (7) – dette er således et opmærksomhedspunkt hos den gravide der med sikkerhed er MFR vaccineret.

Gravide der klinisk mistænkes for rubella skal undersøges med både IgG og IgM (6). En 4-foldstigning i IgG titer og/eller tilstedeværelse af IgM tyder på infektion. Der er dog rapporteret en del falsk positive resultater af IgM assays grundet krydsreaktivitet (8). Undersøgelse for IgG aviditet kan give yderligere information om smittetidspunkt. Der findes desuden en PCR-test der kan teste Rubella indtil 14 dage efter akut sygdom på henholdsvis nasopharynx podning eller urin (Kilde: www.ssi.dk). Udenlandske serier rapporterer at PCR kan foretages på amniocentese/CVS-materiale (9), men specielt amniocentese prøven kan være falsk negativ og vil sjældent være relevant (10). Fosteret skal i øvrigt undersøges med ultralyd for at identificere rubella-specifikke manifestationer, som angivet ovenfor under kongenit rubella syndrom.

9.7 Profylakse/vaccine

Hvis en Rubella screening (IgG) er negativ og erkendes inden påtænkt graviditet, bør der anbefales fornyet vaccine, hvis ikke kvinden med sikkerhed ved om hun er vaccineret. Vaccination frarådes under graviditet, da vaccinen består af levende svækket virus. Nybagte mødre, der ikke er vaccinerede, kan derimod vaccineres umiddelbart postpartum og kan stadig amme deres barn. I tilfælde af rubella sygdom hos mor i puerperiet er amning OK grundet antistofudvikling – vaccine

tilrådes fortsat (11,12). Både mor og barn bør isoleres fra andre gravide af hensyn til smitterisiko indtil to negative PCR podninger med en måneds mellemrum.

Tilslutning til MFR-vaccinen er generelt høj i Danmark. En undersøgelse fra 2019 af danske skolebørn viser at 89% (N=617.277) af alle danske skolebørn er MFR vaccineret. Det noteres dog at visse minoriteter, eks. Rudolf Steiner skoler, har en vaccinetilslutning på mellem 50-75%.

9.8 Behandling

- Ved smitte før GA 16 bør provokeret abort tilrådes
- Fra GA 16 og frem skal parret konsulteres om de forholdsvis lave risici der er ved rubella eksponering. Hvis der ved smitte efter GA 16 er ultralydsfund eller andre individuelle forhold, der tyder på høj risiko for kongenit rubella syndrom, så kan sen-abort overvejes.
- Hvis den gravide i øvrigt har rubella symptomer er behandlingen alene symptomatisk.
- Rubellaspecifikt immunoglobulin er ikke tilgængeligt i Danmark

9.9. Forløsningsmetode

Efter vanlige obstetriske guidelines

Referencer

1. Baltimore RS, Nimkin K, Sparger KA, Pierce VM, Plotkin SA. Case 4-2018: A Newborn with Thrombocytopenia, Cataracts, and Hepatosplenomegaly. *N Engl J Med*. 2018 Feb 8;378(6):564–72.
2. Seppälä EM, López-Perea N, Torres de Mier M de V, Echevarría JE, Fernández-García A, Masa-Calles J. Last cases of rubella and congenital rubella syndrome in Spain, 1997-2016: The success of a vaccination program. *Vaccine*. 2019 03;37(1):169–75.
3. Bullens D, Smets K, Vanhaesebrouck P. Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2000 Feb;39(2):113–6.
4. Thompson KM, Simons EA, Badizadegan K, Reef SE, Cooper LZ. Characterization of the Risks of Adverse Outcomes Following Rubella Infection in Pregnancy. *Risk Anal*. 2016;36(7):1315–31.
5. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet*. 1982 Oct 9;2(8302):781–4.
6. Boucoiran I, Castillo E. No. 368-RUBELLA IN PREGNANCY. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018 Dec;40(12):1646–56.
7. Huzly D, Hanselmann I, Neumann-Haefelin D, Panning M. Performance of 14 rubella IgG immunoassays on samples with low positive or negative haemagglutination inhibition results. *J Clin Virol*. 2016 Jan;74:13–8.
8. Rubella in pregnancy - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Nov 21]. Available from: https://www.uptodate-com.ez.statsbiblioteket.dk:12048/contents/rubella-in-pregnancy?search=rubella&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
9. Andrade JQ, Bunduki V, Curti SP, Figueiredo CA, de Oliveira MI, Zugaib M. Rubella in pregnancy: intrauterine transmission and perinatal outcome during a Brazilian epidemic. *J Clin Virol*. 2006 Mar;35(3):285–91.
10. Tang JW, Aarons E, Hesketh LM, Strobel S, Schalasta G, Jauniaux E, et al. Prenatal diagnosis of congenital rubella infection in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn*. 2003 Jun;23(6):509–12.

11. Klein EB, Byrne T, Cooper LZ. Neonatal rubella in a breast-fed infant after postpartum maternal infection. *J Pediatr*. 1980 Nov;97(5):774–5.
12. Losonsky GA, Fishaut JM, Strussenberg J, Ogra PL. Effect of immunization against rubella on lactation products. II. Maternal-neonatal interactions. *J Infect Dis*. 1982 May;145(5):661–6.

Link til danske overvågningstal over rubella:

<https://statistik.ssi.dk//sygdomsdata#!/?sygdomskode=RUBE&xaxis=Aar&show=Graph&datatype=Individual>

MFR vaccine tilslutning:

<https://www.dst.dk/da/Statistik/Analyser/visanalyse?cid=32556>

10. Syfilis og graviditet

Baggrund og stadienddeling

Syfilis er forårsaget af bakterien og spirokæten *Treponema pallidum*. Sygdommen er stadienddelt(1): 1) Primær syfilis (inkubationstid ca. 3 uger – 3 mdr) med primær læsion (chanker) og lokal lymfadenit. 2) Sekundær syfilis (3 uger til 6 måneder efter primærstadiet) som medfører systemisk sygdom med influenzalignende symptomer, hududslæt, mulig organpåvirkning med hepatitis, meningit, kranienervepåvirkning, glomerulonefrit, irit og uveit. 3) Latent syfilis som følge af ubehandlet sekundærstadium. Underinddeles i en tidlig latent (<1 år) og sen latent syfilis (>1 år) med recidivudbrud i den sene fase. 4) Tertiær syfilis (ubehandlet syfilis efter en årrække). Sensyfilittiske symptomer som kolde abscesser, periostit, kardielle komplikationer samt neurosyfilis med neurologiske udfald og meningitis(2). Ofte er de tidlige stadier ikke erkendt, da chanker kan sidde skjult og sekundærstadiet mistolkes som anden infektion

10.1 Prævalens/incidens

- 526 anmeldte tilfælde i Danmark i 2018/ incidens 9,3 pr 10⁵, heraf 82 kvinder. I alt 21 ud af 82 kvinder blev diagnosticeret ved graviditets screening
- Se sygdomsovervågning på SSI's hjemmeside: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/s/syfilis---opgoerelse-over-sygdomsforekomst-2017>
- Stigende global prævalens af både maternel og kongenit syfilis(3, 4)

10.2 Ekspositioner/risikogrupper

- Seksuelt overført
- Risikoadfærd: Flere partnere, partnere som har sex med mænd og kvinder
- HIV-smittede

10.3 Risiko for gravide

- Samme kliniske manifestationer som hos ikke-gravide med syfilis, se baggrundsafsnit.
- Jo længere tid før graviditeten kvinden er inficeret, jo lavere er transmissionsrisikoen til foster
- Spontan/senabort
- Foetus mors hos 26 % ved ubehandlet syfilis, transmissionsrate se pkt. 10.4(4)

10.4 Risiko for foster

- Placentær infektion.
- Transplacentær overførsel til fosteret fra ca. 9.-10. uge
- Risikoen for kongenit infektion afhænger af maternel syfilisstadium samt føtal immunologisk respons
 - Primær og sekundær syfilis: ca 50 % transmission (op til 40 % for tidlig latent syfilis)
 - Sen latent og tertiær syfilis: 10% transmission
 - Sen syfilis (> 1 år): sygdom ikke smitsom ved seksuel kontakt, men fosteret kan blive inficeret in utero, selvom risikoen er betydeligt lavere end ved tidlig syfilis. Ved ubehandlet sen syfilis er risikoen for føtal infektion stadig ca. 10% (se ovenfor)(5)
- Polyhydramnios
- Påvirket arteria cerebri media flowTidlige fund: hepatomegali, placentomegali
- Sene fund: Anæmi, ascites, hydrops foetalis

- Kliniske tegn på føtal smitte ses først efter 20. gestationsuge
- Transplacental smitte → føtal cirkulation → føtal leverinfektion og dysfunktion → chorionamnionitis → føtal anæmi og trombocytopeni → ascites, hydrops foetalis, føtal IgM produktion(6)

10.5 Risiko for den nyfødte

- Risiko for neonatal død (<28 dage) ved ubehandlet syfilis(1)
- Tidlig kongenit syfilis (<2 år). 60-90 % asymptomatiske ved fødsel
 - Kliniske tegn: Stor placenta/placentomegali: Tyk og ødematøs navlesnor, som kan være svært inflammatorisk (nekrotiserende funisitis)(7). Hepato- og splenomegali (Ses hos størstedelen). Icterus. Rhinitis. Hudmanifestationer: Hud og slimhindelesioner ses på håndflader og fodsåler, condylomata lata, generaliseret lymfadenopati. Knogleanomalier(3). CNS-manifestationer: akut syfilitisk meningitis, kronisk meningovaskulær syfilis
- Sen kongenit syfilis (> 2-årsalderen). Født med latent syfilis af ikke-behandlet moder
 - Hutchinsons triade: Interstitiel keratitis, Hutchinson-tænder og døvhed. Andre kliniske manifestationer er periostitis, saddelnæse og neurologiske symptomer.
- Lille risiko for smitte under vaginal fødsel via moders blod + sekreter

10.6 Diagnostik af gravid/foster/nyfødt

Generel diagnostik:

- Alle gravide screenes ved første graviditetskontrol hos e.l i uge 6-10 sammen med blodtype, HBV og HIV antistoffer på lokal biokemisk afdeling med treponemal test.
- Ved positiv screening indkaldes patienten til konfirmatorisk test med non-treponemal og treponemal test.
- Ved samtidig positiv non-treponemal (RPR, VDRL eller WR (Wassermans reaktion) og treponemal test har den gravide formentlig behandlingskrævende syfilis. Positive analysesvar bør altid konfereres med det udførende laboratorium. Infektionsmedicinere eller dermatovenerolog kontaktes med henblik på behandling og partnersporing
- Ved mistanke om ny smitte kan der anvendes PCR ved sår og opfølgende serologi.
- Al behandling og tolkning af diagnostiske analyser bør konfereres med specialister.

Nyfødt:

- Diagnose baseret på en samlet vurdering af barnets klinik og serologi i kombination med infektionsstatus sammenholdt med behandling og serologi hos mor.
- Undersøgelser: Placenta/fosterhinder til histopatologi. Podninger fra slimhindelesioner til PCR eller mørkefeltmikroskopi for at påvise *T. pallidum*. Lumbalpunktur (Intrathekal syntese (husk serum), celler og protein). Blodbillede med differentialtælling, trombocytter, levertal. Røntgen af lange rørknogler. Ultralyd (hepato-splenomegali). Øjenundersøgelse. Hjernestammeaudiometri

- Hvis mater blev behandlet sufficient under den aktuelle graviditet > 4 uger før fødslen og barnet ikke udviser tegn på kongenit syfilis, da kontrolleres barnet med syfilis-serologi på dag 0 (også på moderen ved partus), 1, 3, 6 og 12 måneder (eller til seronegativitet, da maternelle antistoffer vil forsvinde fra barnets blod i løbet af 6-18 måneder, hvis fosteret/ barnet ikke blev inficeret). Maternelle IgG antistoffer- overføres passivt til barnet og vil genfindes i navlesnorsblod. IgM er derfor en vigtig markør for medfødt syfilis, da IgM ikke transmitteres via placenta, dog har denne test relativt lav følsomhed og negativt resultat udelukker ikke infektion(5). Hvis *T. pallidum*- specifik IgM-aktivitet kan påvises, eller hvis de ikke-specifikke tests (WR/RPR) er fire gange højere hos barnet sammenlignet med mater, skønnes barnet inficeret. Falske positive test forekommer, men man behandler oftest.
- Såfremt mater behandlet og kontrolleret tilstrækkeligt før den aktuelle graviditet anbefales vanligvis stadig syfilis-serologi til seronegativitet.

10.7 Profylakse/vaccine

- Alle gravide tilbydes screening for syfilis ved første graviditetsbesøg hos egen læge. Screening skal udføres så tidligt som muligt i graviditeten. Hvis behandlingen gives inden den 16. uge af graviditeten, er risikoen for fosterpåvirkning lav, da penicillin krydser placenta.
- Partnersporing og partnerbehandling
- Højendemiske lande: Rusland og i dele af Asien, Afrika og Sydamerika.
- Anmeldelsespligtig sygdom
- Ingen tilgængelig vaccine og ingen livslang immunitet

10.8. Behandling

- Behandling af gravide bør fastlægges ved en fælles konferencebeslutning blandt obstetrikere infektionsmedicinere og kliniske mikrobiologer. Som udgangspunkt samme behandling som for ikke-gravide.
- Tidlig syfilis (< 1 års varighed: primær syfilis, sekundær syfilis og tidlig latent syfilis: Benzathin-penicillin (Tardocillin) 2,4 mil IE i.m. én gang
- Sen syfilis: Benzathin-penicillin (Tardocillin) 2,4 mio IE i.m. 3 gange med 1 uges mellemrum
- Ved tidligere sufficient behandlet syfilis ingen ny behandling, selvom patienten stadig er seropositiv, forudsat at re-infektion kan udelukkes. Ved tvivl om gravid er sufficient behandlet for en tidligere syfilis gives standardbehandling.
- Jarisch-Herxheimer reaktion: Forekommer hos op til 44% af gravide, primært ved behandling i sekundærstadiet og opstår inden for 24 timer efter behandlingsstart. Behandlingsudløst og skyldes spirokæternes henfald, hvorved et inflammatorisk respons udløses. Kan medføre kontraktioner, præterme veer, præterm fødsel, påvirket føtal hjertelyd, mindre liv, foetus mors(8).

Foster/nyfødt: Maternel penicillinbehandling kurativt for foster i langt de fleste tilfælde(9). Behandling af nyfødte varetages af pædiatrisk afdeling

10.9 Forløsningsmetode:

På vanlige obstetriske indikationer

Referencer

1. Rac MW, Revell PA, Eppes CS. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(4):352-63.
2. Syphilis guideline 2012: Dansk Dermatologisk Selskab; [Available from: <http://dds.nu/wp-content/uploads/2012/08/Syphilis-guideline.pdf>.
3. Korenromp EL, Rowley J, Alonso M, Mello MB, Wijesooriya NS, Mahiane SG, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes-Estimates for 2016 and progress since 2012. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211720.
4. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2013;91(3):217-26.
5. Turnbäck P JK, Hertting O, Wikström A. Syphilis Infpreg2018 [Available from: <https://www.medscinet.se/infpreg/healthcareinfoMore.aspx?topic=24>.
6. Hollier LM, Harstad TW, Sanchez PJ, Twickler DM, Wendel GD, Jr. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. *Obstet Gynecol.* 2001;97(6):947-53.
7. Sheffield JS, Sanchez PJ, Wendel GD, Jr., Fong DW, Margraf LR, Zeray F, et al. Placental histopathology of congenital syphilis. *Obstet Gynecol.* 2002;100(1):126-33.
8. Rac MW, Greer LG, Wendel GD, Jr. Jarisch-Herxheimer reaction triggered by group B streptococcus intrapartum antibiotic prophylaxis. *Obstet Gynecol.* 2010;116 Suppl 2:552-6.
9. Rac MW, Bryant SN, McIntire DD, Cantey JB, Twickler DM, Wendel GD, Jr., et al. Progression of ultrasound findings of fetal syphilis after maternal treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(4):426 e1-6.

11. Toxoplasmose og graviditet

11.1 Prævalens/incidens

Det præcise antal inficerede personer med parasitten *Toxoplasma gondii* i DK, er ukendt, men ca. 27% af kvinder i den fertile alder har antistoffer.

Hvis den gravide smittes for første gang under graviditeten (primærinfektion), kan parasitten overføres til barnet, hvilket kan medføre kongenit toxoplasmose. Fra 1999-2007 blev alle nyfødte i DK tilbudt screening for kongenit toxoplasmose, og der blev fundet 9-19 tilfælde hos nyfødte årligt (1).

11.2 Eksposition/risikogrupper

Toxoplasma gondii er en parasitær protozo, som spredes via kattefæces, kontamineret jord og ved indtagelse af rå/ikke gennemstegt kød (specielt fra svin, lam og vildt, samt i mindre grad fra oksekød og kyllinger) (2).

Infektion med *Toxoplasma gondii* er en af de hyppigste parasitinfektioner i Europa og findes i alle lande, men er mest udbredt i tropisk klima. Infektionen er mere almindelig i fugtigt og varmt klima end i koldt og tørt klima (3).

Der er ingen risiko for smitte ved at omgås personer, som er smittet med toxoplasma (1).

11.3 Risiko for gravide

Akut maternel infektion hos immunkompetente er oftest asymptomatisk (>80% af tilfældene). Hvis der er symptomer, er disse ofte uspecifikke og milde i form af cervical adenit, feber (2-3 dage), hovedpine, muskelsmerter, halssmerter og hepatosplenomegali (2).

11.4 Risiko for foster

Risikoen for transmission af infektionen fra gravid til foster anslås til 10-15% i første trimester, ca. 44% i andet trimester og ca. 70% i tredje semester (1-3).

Risikoen for transmission af infektionen fra mater til foster stiger ved stigende gestationsalder, mens der ses sværere symptomer hos fosteret jo tidligere i graviditeten smitten af fosteret har fundet sted (1). I tidlig graviditet er transmissionsraten fra mater til foster <5% (3). Under primærinfektionen, vil den gravide kvinde kortvarigt have levende parasitter i blodet, og disse kan kolonisere placenta, som derefter fungerer som parasitreservoir (3).

Smitte før konceptionen indebærer ikke risiko for fosteret. Negativ prøve udelukker ikke smitte inden for de seneste 1-2 uger, og den gravide kan fremover være modtagelig for infektionen.

Infektion tidligt i graviditeten kan medføre spontan abort eller intrauterin fosterdød. Ved ultralydsundersøgelser på fosteret, kan der evt. findes intrakranielle calcificationer, hydrocephalus, hepatosplenomegali, ascitis, IUGR, føtal hydrops samt påvirket placenta. De mest almindelige fund er intrakranielle hyperekkogene calcificationer og dilatation af ventrikelsystemet, hvilket er dårlige prognostiske tegn.

11.5 Risiko for nyfødt

70-90% af nyfødte med kongenit toxoplasmose er asymptomatiske i neonatalperioden (2). Kongenit toxoplasmoseinfektion skal mistænkes ved triaden af hydrocephalus, intrakranielle forkalkninger og chorioretinit, men denne triade ses sjældent. Ca. 1 barn pr. 1-2 år i DK vil få svære cerebrale skader eller (hvis smitten sker sent i graviditeten) akut kongenit toxoplasmose med bl.a. påvirkning af leveren hos den nyfødte. Infektionen er oftest sværere hos præmature end mature nyfødte (3).

Kliniske manifestationer hos ubehandlede nyfødte kan præsentere sig tidligt i neonatalperioden med maculopapuløst udslæt, feber, hepatosplenomegali, trombocytopeni, gulsot og mikrocephali samt risiko for at udvikle kronisk funktionsnedsættelse i form af kognitiv funktionsnedsættelse, cerebral parese, epilepsi, nedsat syn og nedsat hørelse. Selvom der ikke er symptomer i neonatalperioden har barnet en øget risiko for at udvikle funktionsnedsættelse, oftest nedsat syn (i løbet af barne- eller ungdomsår – ca.80- 90% af tilfældene) men andre neurologiske funktionsnedsættelser forekommer (2). Studier har vist at intensiv behandling under første år giver forbedret prognose (4).

11.6 Diagnostik af gravid/foster/nyfødt

Diagnostik af gravid:

Aktuel infektion eller ønske om kendskab til immunstatus hos gravide, undersøges via *Toxoplasma gondii* antistof (IgG, IgM, evt. IgA) i en blodprøve. Ved mistanke om akut infektion i graviditet skal prøven gentages tidligst 14 dage efter første prøve.

Ved infektion med toxoplasma giver metoden sædvanligvis positivt IgM ca. 1-3 uger efter smitte og IgG 2-5 uger efter smitte. IgM kan være positiv i op til 5-12 måneder, hos nogle endda længere og IgG forbliver positiv resten af livet. De fleste parasitter udryddes af immunforsvaret, men der vil være få tilbage i en dvalelignende tilstand, som kan reaktiveres ved f.eks. svækket immunforsvar. Grundet risiko for falsk positive test (IgM), skal der udføres konfirmatoriske tests. I sjældne tilfælde ses falsk positivt IgM ved fx mononukleose (5).

Gravide kan have målbare IgM antistoffer selvom de ikke er smittet for nyligt, og i disse tilfælde er aviditetsundersøgelse relevant mhp. fastsættelse af smitte-tidspunkt. Lav-avide antistoffer kan i ca. 30% af tilfældene ses måneder efter akut infektion, hvorimod høj-avide antistoffer betyder at personen er smittet minimum 4 måneder før prøvetagning(1).

Diagnostik af foster:

Undersøgelse for *Toxoplasma gondii* DNA i amnionvæske så tidligt som muligt.

Svaret angives som påvist, ikke påvist eller inkonklusiv, og forventes efter 1-3 arbejdsdage (1).

Diagnostik af nyfødt:

Dette er samme test som udføres for diagnosticering af gravide, og samme tolkning af IgM og IgG gælder.

Derudover kan der undersøges for(5)(6):

- ELISA for IgA: Positivt resultat tyder på nylig infektion. Positiv IgA kan bl.a. findes hos nyfødte børn med negativ IgM og er diagnostisk for medfødt toxoplasmose.
- ISAGA IgM (Immuno Sorbent Agglutination IgM): Resultatet findes sædvanligvis positivt i 18-24 uger efter akut infektion, men hos enkelte patienter er det positivt i adskillige år.

Ved mistanke om kongenit toxoplasmose, bør serum fra mor og nyfødt undersøges for antistoffer hurtigst muligt efter fødslen. Der undersøges med specifikke antigener, der genkendes af antistoffer hos mor og barn, og hvis barnet er smittet, vil der være difference mellem antistofferne hos mor og barn, hvilket udtrykker at barnet selv danner antistoffer (1).

11.7 Profylakse/vaccine

Der findes ingen vaccine mod toxoplasmose.

Profylakse hos den gravide i form af god køkkenhygiejne, undgå rå/ikke gennemstegt kød, undgå uvasket grønt, undgå upasteuriseret mælk, benytte handsker/god håndhygiejne ifm. kontakt med jord, samt undgå kontakt til katteekskremerter.

11.8 Behandling

Gravide:

Prænatal behandling tilbydes til alle gravide, som diagnosticeres med *Toxoplasma gondii* infektion under graviditeten, for at reducere risikoen for kongenit toxoplasmose. Der er ingen materielle fordele ved behandling.

Nyfødte uden aktiv infektion:

Da der ikke med sikkerhed er en gavnlig effekt af behandling af børn med asymptomatisk kongenit toxoplasmose, vil det være en individuel afvejning, om behandling i disse tilfælde skal påbegyndes.

Nyfødte med aktiv infektion:

Altid indikation for behandling.

Behandlingen:

3-12 måneders behandling med pyrimethamin, sulfadiazin og folinsyre(1). Udlevering af medicinen planlægges i samarbejde med infektionsmedicinsk afdeling og den udleveres via enkeltudleveringstilladelse fra regionens sygehusapotek. Der er ikke vist sikker teratogen effekt af pyrimetamin, men frarådes i 1. trimester(4). Regimet suppleres med prednison 1-2 mg/kg såfremt der er tegn på aktiv CNS-aftektion eller aktiv chorioretinit med truet syn. Denne kombinationsbehandling gives både ved føtal infektion (gives til moderen) og til den inficerede nyfødte.

Alternativt kan der før GA 18 bruges Spiramycin (makrolid), som kan bruges i hele graviditeten, men kun sparsomt overføres til CNS og foster.

11.9 Forløsningsmetode:

Efter vanlige obstetriske indikationer.

Referencer

1. <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsleksikon/t/toxoplasmose>.
2. Leeper C, Lutzkanin A. Infections During Pregnancy. Primary Care - Clinics in Office Practice. 2018.
3. Khan K, Khan W. Congenital toxoplasmosis: An overview of the neurological and ocular manifestations. Parasitology International. 2018.
4. <https://www.medscinet.se/infpreg/healthcareinfoMore.aspx?topic=30>.
5. <https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/t/380>.
6. <https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/t/300>.

Appendiks 1

Oversigtstabel: Infektioner i graviditeten Infektioner listet i alfabetisk rækkefølge

1. CMV	
Prævalens/incidens	Ca 2 % af alle nyfødte på verdensplan og 0.6-0.7% af alle levendefødte i vestlig verden
Eksposition/risikogrupper	Meget alm. virus, ca. 80% af alle danskere omkring 30 år har antistoffer. CMV udskilles med alle kropsvæsker (snyt, urin, sæd, cervixsekret, brystmælk) og smitter via slimhinder
Risiko for gravide (pr. trimester)	Samme forløb som hos den ikke gravide
Risiko for foster (pr. trimester)	Risiko for spontan abort eller intrauterin fosterdød/neonatal død (0.5% af fostre med kongenit CMV). Risiko for uspecifikke UL-fund i form af cerebrale misdannelser, IUGR, oligo-/polyhydraminos, forstørret placenta, hepatosplenomegali, ascites eller hydrops (ved smitte i tidlig graviditet)
Risiko for den nyfødte	Ca. 10-18% af børn med kongenit CMV har symptomer ved fødslen. Kan variere fra meget lette til sepsislignende symptomer. Mortalitet på 5-10% ved neonatale symptomer. Børn med neonatale symptomer har 40-50% risiko for alvorlig neurologisk funktions-nedsættelse. Børn uden neonatale symptomer har 10-15% risiko for kroniske sequelae, oftest høre-nedsættelser
Diagnostik af gravid/foster/nyfødt	Gravid: CMV antistoffer af både IgG- og IgM klasse. Tolkning og videre diagnostik se punkt 1.6. og Appendiks 3 side 2 i selve guideline. Foster: Amnioncentese efter individuel risikovurdering: Analyseres for CMV DNA vha. PCR Nyfødte < 2-3 uger gamle: Urinprøve til PCR for CMV DNA Nyfødte > 3 uger: Se Appendiks 3 side 1 i guideline om "Infektioner i graviditeten Indgår i TORCH-prøver
Profylakse/vaccine	-Ingen vaccine -God håndhygiejne -Undgå at kysse små børn på munden
Behandling	Ikke nødvendigt at behandle immunkompetente voksne. Hos immun-inkompetente kan behandling med Valganciclovir overvejes. Nyfødte med moderat til svær symptomatisk kongenit CMV-infektion anbefales indenfor 1. levemåned opstartet behandling med Valganciclovir i 6 måneder
Forløbning-metode	Efter vanlige obstetriske guidelines

2. Dengue feber	
Prævalens/incidens	Forekommer endemisk i mange tropiske og subtropiske områder, ikke påvist i DK
Eksposition/risikogrupper	Ophold i lande med Dengue feber
Risiko for gravide (pr. trimester)	Dengue feber udgør generelt ikke en større risiko for gravide end ikke-gravide
Risiko for foster (pr. trimester)	Ikke øget risiko for fostre fraset kasuistiske beretninger om Dengue virus fundet i abortmateriale
Risiko for den nyfødte	Ingen øget risiko for nyfødte født af mødre med Dengue feber
Diagnostik af gravid/foster/nyfødt	PCR for Dengue virus samt IgG og IgM antistofbestemmelse
Profylakse/vaccine	Undgå myggestik
Behandling	Som ved ikke-gravide
Forløsnings-metode	Efter vanlige obstetriske guidelines
3. HIV	
Prævalens/incidens	I 2016 blev der i den generelle gravidscreening fundet 40 kvinder med HIV
Eksposition/risikogrupper	-Aktuelt eller tidligere stofmisbrug -Seksuelt samvær med HIV-smittet mand. -Kvinden eller seksualpartner fra lande med høj endemisk forekomst af HIV. -Aktuel eller tidligere prostitution.
Risiko for gravide (pr. trimester)	
Risiko for foster (pr. trimester)	Ved ubehandlet HIV infektion er der høj risiko for spontan abort, spontan preterm fødsel, IUGR og dødfødsel. Ved velbehandlet HIV infektion med ART er fosterskader ikke dokumenteret
Risiko for den nyfødte	Mother- to- child-transmission (MTCT) af HIV infektion (i graviditeten eller via amning) kan medføre kongenit HIV (se punkt 3.5)
Diagnostik af gravid/foster/nyfødt	Alle gravide i DK tilbydes screening for HIV-antistof/HIV-Ag. i fbm. 1.grav.us. hos e.l. Ved mistanke om akut HIV-infektion suppleres med HIV-RNA måling ("HIV1RNA"/ "HIV2RNA"). Nyfødte(se pkt. 3.6) Negativ HIV DNA PCR taget indenfor 72 timer fra fødslen indikerer, at barnet ikke er smittet intrauterint. Ved fortsat negativ test >16 uger gammel, har barnet ikke kongenit HIV
Profylakse/vaccine	Ingen vaccine. Det mest optimale tidspunkt for graviditet er, når kvinden er velbehandlet med et højt CD4-celle tal. Risikoen for smitteoverførsel aftager jo lavere HIV-RNA er hos moder
Behandling	Behandling af mor og barn afhænger af moders CD4 tal og HIV-RNA.

	Nyfødte, hvis mødre er velbehandlede (HIV RNA < 50 cp/ml): Monoterapi med Retrovir (zidovudin). Se pkt. 3.8
Forløsnings-metode	Fødeplan afhænger af virusload, se punkt 3.9 Amning frarådes, se pkt. 3.5
4. Influenza	
Prævalens/incidens	Influenzasæson fra december til marts i DK. Gravide smittes ikke hyppigere end øvrige
Eksposition/risikogrupper	Risikoen for at få influenza sygdommen er den samme som baggrundsbefolkningen, men gravide i 2. og 3. trim. kan få alvorligere sygdom Influenza smitter luftbårent/ kontaktsmitte via luftvejssekret
Risiko for gravide (pr. trimester)	Øget risiko for svær sygdomspåvirkning og indlæggelseskrævende sygdom af den gravide i 2. og 3. trimester Øget risiko for spontan præterm fødsel
Risiko for foster (pr. trimester)	Mulig association mellem første trimester influenza sygdom og risiko for kongenitte misdannelser.
Risiko for den nyfødte	Risiko for øget neonatal morbiditet/mortalitet er set i tilknytning til børn født af mødre, som var indlæggelses-krævende på intensiv afdeling i f.eks. H1N1 epidemi i 2009. Risiko for præterm fødsel og SGA
Diagnostik af gravid/foster/nyfødt	PCR på nasofarynx sekret
Profylakse/vaccine	Influenzavaccine anbefales fra 2. trimester i graviditeten i influenzasæsonen. Hos gravide med flere risikofaktorer (fx alvorlig/kronisk sygdom og BMI > 40) anbefales vaccine allerede fra 1. trimester. Vaccine kan også gives til ammende.
Behandling	Ved symptomer/positiv dyrkning: Tb Tamiflu 75mg x 2 i 5 dage. Beh. op-startes indenfor 48 timer efter symptom-debut Ved influenza i husstand: Tb Tamiflu 75mg x 2 i 10 dage (hvis den gravide ikke er vaccineret)
Forløsnings-metode	Efter vanlige obstetriske guidelines
5. Listeria	
Prævalens/incidens	Ca. 50 tilfælde af listeria om året i DK, heraf 1-3 registrerede gravide - 4,1/100.000 fødsler. Anmeldelses-pligtig
Eksposition/risikogrupper	Fødevarebåren sygdom: Upasteuriseret mælk, bløde oste, kød, kødprodukter, kylling, røget og grillet laks. Formerer sig ved dårlig fødevareopbevaring, men vokser selv ved køleskabstemperatur,
Risiko for gravide (pr. trimester)	1. trimester : Op til 65 % risiko for spontan abort. 2. og 3. trimester: Op til 26% risiko for graviditetstab/fosterdød. Infektion hyppigst i 3.trimester. Influenzalignende symptomer, plukkeveer, gastrointestinale symptomer, chorionamnionitis, listeria sepsis, CNS-infektion
Risiko for foster (pr. trimester)	Transplacentær smitte fra 96% af maternelle infektioner, men fosterpåvirkning indtræder senere op til 20 % risiko for foetus mors eller spontan abort, øget risiko for præterm fødsel. Risiko for granulomatosis infantiseptica Se pkt. 5.4
Risiko for den nyfødte	Sepsis og meningitis. Neonatal død. Neurologiske sequelae. Early onset: Mortalitet 20-60 % . Late onset (8-28 dage): Meningitis med febrilia. Mortalitet omvendt korreleret til gestationel alder ved fødsel. Se pkt. 5.5.
Diagnostik af gravid/foster/	Bloddyrkning og dyrkning af cerebrospinalvæske. Gravid: Ved febrilia uden kendt fokus, tænk listeria. Rekvisitioner mærkes "Listeria"

nyfødt	Foster: Evt. amniocentese ved mistanke om intrauterin sepsis. Placentapodning postpartum Nyfødt: Bloddyrkning, Lumbalpunktur Se pkt. 5.6
Profylakse/ vaccine	Ingen vacciner tilgængelige Anbefaling om at undgå risikofødevarer under graviditet samt fødevarerhygiejne
Behandling	Behandling i samråd med infektionsmedicinere og/eller mikrobiologer. Ampicillin 2 gram i.v. x 4. Minimum 14 dages behandling ved verificeret listeria infektion. Se pkt. 5.8
Forløsnings-metode	Efter vanlige obstetriske guidelines

6. Malaria

Prævalens/incidens	Ca. 100 tilfælde årligt i DK, heraf ukendt antal gravide
Eksposition/risikogrupper	Ophold i lande med malaria de seneste 6 mdr, senest 3 år ved forekomst af <i>P. vivax</i> eller <i>ovale</i> .
Risiko for gravide (pr. trimester)	Gravide, der ikke tidligere i deres liv har været udsat for malaria, præsenterer sig med de samme symptomer som ikke-gravide, og kan blive alvorligt syge .Se pkt. 6.3
Risiko for foster (pr. trimester)	Øget risiko for spontan abort, præterm fødsel, IUGR, dødsfødsel. (muligvis størst konskevns for fosteret ved smitte i 1. og 2. trimester)
Risiko for den nyfødte	Kongenit malaria, se pkt. 6.5
Diagnostik af gravid/foster/ nyfødt	Kontakt til lokal infektionsmed. Afd. 1. Mikroskopi blodudstryg 2. Rapid diagnostic antigen test/point of care 3. LAMP DNA test
Profylakse/ vaccine	Ingen vaccine tilgængelig. Antimalariamedicin afhænger af rejsedestination og varighed af ophold Se pkt. 6.7
Behandling	Malariamedicin afhænger af malariatype og trimester. Se pkt. 6.8
Forløsnings-metode	Efter vanlige obstetriske guidelines

7. Mæslinger

Prævalens/incidens	Ukendt, formentlig ingen gravide i DK i flere år
Eksposition/risikogrupper	Uvaccinerede, der ikke har haft mæslinger tidligere feks flygtninge, særlige grupper i DK
Risiko for gravide (pr. trimester)	Indlæggelse. Pneumoni, feber, leverpåvirkning
Risiko for foster (pr. trimester)	Ikke påvist øget risiko for misdannelser, men spontan abort og præterm fødsel.
Risiko for den nyfødte	Kongenit mæslinger: udslæt inden for første 10 levedøgn.
Diagnostik af	Morbilli virus antistof i blod

gravid/foster/ nyfødt	Svælgpodning, nasofarynxsekret og urin PCR i akut fase og i flere uger
Profylakse/ vaccine	Gratis vaccination af voksne mindst en måned før evt graviditet. Vaccine frarådes under graviditet, men gerne straks postpartum. Kan gives under amning.
Behandling	Immunoglobulin (se pkt. 7.8) og symptomatisk behandling
Forløsnings-metode	Efter vanlige obstetriske guidelines, med mindre den gravide er meget syg.

8. Q-feber

Prævalens/incidens	Ukendt. Ikke anmeldelses-pligtig pr. december 2019
Eksposition/risikogrupper	Dyrlæger, landmænd, andre i tæt kontakt med kvæg, geder og får. Bakterien udskilles i urin, fæces, mælk, placenta og fostervand
Risiko for gravide (pr. trimester)	Pneumoni, hepatitis og akut endocardit. Sjældent pericardit og/eller myocardit, meningit og/eller encephalit. Persisterende fokal infektion.
Risiko for foster (pr. trimester)	Spontan abort, IUGR, intrauterin fosterdød, oligohydramnios, præterm fødsel, føtale misdannelser. Størst risiko i 1. Trimester.
Risiko for den nyfødte	Der er ikke beskrevet fødsel af levendefødte, smittede børn
Diagnostik af gravid/foster/ nyfødt	IgG, IgM Se pkt. 8.6
Profylakse/ vaccine	Vaccine, Q-Vax vaccine er ikke tilgængelig i Danmark. Anvende personlige værnemidler ved arbejde med abortmateriale og fødsler ved kvæg, geder og får.
Behandling	Antibiotika: Co-trimoxazol (sulfamethoxazol/trimethoprim) virker som et infektionsdæmpende antibiotika og kan anvendes i 2. og 3. trimester Se pkt. 8.8
Forløsnings-metode	Efter vanlige obstetriske guidelines, se dog særlige forhold omkring smitte og hygiejneforhold (pkt 8.9)

9. Rubella

Prævalens/incidens	Ingen tilfælde rapporteret siden 2008 (4 tilfælde i 2008)
Eksposition/risikogrupper	Kvinder der ikke har fået MFR-vaccine. Re-infektion er blevet rapporteret
Risiko for gravide (pr. trimester)	Smitte <GA 20 spontan abort og fosterdød.
Risiko for foster (pr. trimester)	Smitte >GA 20 IUGR
Risiko for den nyfødte	Smitte <GA 20 Kongenit rubella syndrom
Diagnostik af gravid/foster/ nyfødt	IgG, IgM. Evt. PCR fra nasopharynx eller urin
Profylakse/ vaccine	Gratis vaccination af voksne mindst en måned før evt graviditet. Vaccine frarådes under graviditet, men gerne straks postpartum. Kan gives under amning.
Behandling	Rubellaspecifikt immunoglobulin er ikke tilgængeligt i Danmark

Forløsnings-metode	Efter vanlige obstetriske guidelines
10. Syfilis	
Prævalens/incidens	526 tilfælde i 2018/ incidens 9,3 pr 10 ⁵ , heraf 82 kvinder. 21 ud af 82 kvinder blev diagnostice-ret ved graviditets-screening. Anmeldelses-pligtig
Eksposition/risikogrupper	Seksuelt overført. Risikoadfærd, flere partnere. HIV-smittede
Risiko for gravide (pr. trimester)	Samme klinik som hos ikke-gravide. Spontan/senabort Foetus mors
Risiko for foster (pr. trimester)	Transplacentær overførsel til fosteret fra ca. 9.-10. uge Primær og sekundær syfilis: 50 % transmission (op til 40 % for tidlig latent syfilis) Sen latent og tertiær syfilis: 10% transmission . Kliniske tegn på føtal smitte > GA 20: Chorio-amnionitis, føtal anæmi, ascites, hydrops fetalis, polyhydramnios Se pkt. 10.4
Risiko for den nyfødte	Risiko for smitte i fødselskanalen. Tidlig kongenit syfilis: Hepato- og splenomegali placentomegali, tyk og ødematøs navlesnor, icterus, rhinitis, condylomata lata, lymfadenopati, akut syfilitisk meningitis. Sen kongenit syfilis: Hutchinsons triade, periostitis saddelnæse, CNS- symptomer. Se pkt. 10.5
Diagnostik af gravid/foster/nyfødt	Alle gravide screenes ved 1. grav.us. hos e.l på lokal biokemisk afd med treponemal test. Ved positiv screening: confirmatorisk test med non-treponemal og treponemal test. Ved samtidig positiv non-treponemal (RPR, VDRL eller Wassermans reaktion) og treponemal test har den gravide formentlig behandlingskrævende syfilis. Positive analysesvar konfereres med udførende laboratorium. Infektionsmediciner eller dermato-venerolog kontaktes mhp på behandling og partner-opsporing. + se pkt. 10.6
Profylakse/vaccine	Ingen vaccine tilgængelig Alle gravide tilbydes screening tidligt i graviditeten ved egen læge.
Behandling	Generel behandling: Benzathin-penicillin (Tardocillin). Jarisch-Herxheimer reaktion: Udløst af behandling. Kontraktioner, præterme veer, påvirket føtal hjertelyd, foetus mors Foster/nyfødt: Maternel penicillinbehandling er kurativt for foster i fleste tilfælde. Se pkt. 10.8
Forløsnings-metode	Efter vanlige obstetriske guidelines.
11. Toxoplasmose	
Prævalens/incidens	Ukendt antal smittet i DK, men ca. 27% af kvinder i den fertile alder har antistoffer. Fra 1999-2007 blev der diagnosticeret 9-19 tilfælde hos nyfødte årligt i DK
Eksposition/risikogrupper	Smitte via katteføces, kontamineret jord og ved indtagelse af rå/ikke gennemstegt kød

Risiko for gravide (pr. trimester)	Oftest asymptomatisk (>80%). Symptomer oftest uspecifikke og milde i form af cervical adenit, feber (2-3 dage), hovedpine, muskelsmerter, halssmerter og hepatosplenomegali.
Risiko for foster (pr. trimester)	Infektion tidligt i graviditeten kan medføre spontan abort eller intrauterin fosterdød. Ved UL på fosteret, kan der evt. findes misdannelser, hvor de mest alm er intrakranielle hyperekkogene calcificationer og dilatation af ventrikelsystemet, hvilket er dårlige prognostiske tegn.
Risiko for den nyfødte	70-90% af nyfødte med kongenit toxoplasmose er asymptomatiske i neonatalperioden, men der er risiko for både tidlige (neonatale) og sene kliniske manifestationer samt sequela (se pkt 11.6)
Diagnostik af gravid/foster/nyfødt	Gravid: Blodprøve, undersøges for IgG, IgM og evt. IgA. Foster: Amnioncentese - undersøgelse for toxoplasma gondii (DNA). Nyfødt: Blodprøve, samme metode som hos gravide. Indgår i TORCH-prøver
Profylakse/vaccine	Ingen vaccine. Profylakse: god køkkenhygiejne, ikke gennemstegt kød samt undgå kontakt til katteekskremerter.
Behandling	3-12 måneders behandling med pyrimethamin, sulfadiazin og folinsyre. Alternativt Spiramycin (makrolid) i kombi (tidlig graviditet). Evt. suppleret med prednison 1-2 mg/kg. Behandling tilbydes gravide samt nyfødte med aktiv infektion, mens det er en individuel vurdering om nyfødte uden aktiv infektion skal behandles. Se 11.8
Forløsnings-metode	Efter vanlige obstetriske guidelines.

12. Tuberkulose

Prævalens/incidens	< 1 tilfælde i DK/år
Eksposition/risikogrupper	Luftbåren smitte ved hoste, nysen og tale
Risiko for gravide (pr. trimester)	Ubehandlet TB udgør en større risiko for den gravide og det ufødte foster/nyfødte barn end den potentielle risiko, som er associeret til medicinsk behandling i graviditeten. Vertikal smitte kan sjældent indtræffe
Risiko for foster (pr. trimester)	Ubehandlet tuberkulose er associeret med øget risiko for spontan abort, preterm fødsel og intrauterin væksthæmning
Risiko for den nyfødte	Ved mikroskopi-positiv pulmonal TB opfattes moderen som smitsom indtil 14 dage inde i behandlingen. Kvinder må gerne amme under TB-behandling, men den nyfødte skal være under nøje observation for tegn på smitte og evt. behandles profylaktisk
Diagnostik af gravid/foster/nyfødt	Priktest (Mantoux testen) kan anvendes på gravide. Røntgen kan udgøre relevant supplement samt kan ekspektorat sendes til mikroskopisk undersøgelse for syre-faste-stave. Diagnostik hos det nyfødte barn er mere vanskelig
Profylakse/vaccine	Der findes effektiv vaccine (BCG), men grundet den lave prævalens i DK vaccinerer man ikke længere rutinemæssigt
Behandling	Rifampicin, isoniazid, ethambutol og pyrazinamid kan anvendes. Fluorquinoloner er kontraindicerede
Forløsnings-metode	Efter vanlige obstetriske retnings-linier

13. Variceller

Prævalens/incidens	Ca. 98 % af alle kvinder født og opvokset i DK har haft skoldkopper, men det kun er ca. 50 % af kvinder fra tropiske egne der har antistoffer
Eksposition/risikogrupper	Meget smitsom, smitter både ved direkte og indirekte kontakt. Risikogrupper er seronegative kvinder
Risiko for gravide	Udgør samme risiko som hos ikke gravide

(pr. trimester)	
Risiko for foster (pr. trimester)	Lille risiko (0,5-2 %) for at udvikle Konginit Varicella Syndrom (KVS), denne risiko stiger med gestationsalder ved smitte, frem til GA 28, herefter er det ikke beskrevet. Ved varicel-udbrud kort før fødslen (1-4 uger), vil op mod 50 % af fostrene være smittet ved fødslen. Ved udbrud < 7 dage før fødsel og indtil 7 dage efter fødsel, er der risiko for alvorlig varicella infektion hos den nyfødte
Risiko for den nyfødte	Se ovenfor
Diagnostik af gravid/foster/nyfødt	Klinisk ud fra hudforandringer. Kan også påvises ved antistoffer IgM og IgG, eller der kan podes til PCR fra vesikler
Profylakse/vaccine	Der findes en vaccine mod Varicella, skal gives før graviditet til seronegative kvinder. Afvent minimum 4 uger med at opnå graviditet
Behandling	Ved smitte under graviditet kan behandles med varicella zoster Immunoglobulin. Behandlingen gives til seronegative gravide (der skal således foreligge antistof status, inden opstart af behandling) Behandlingen har sikker effekt hvis den gives indenfor 4 døgn efter eksposition, men kan have nogen effekt op til 10 dage efter. Behandlingen sker i samråd med SSI (Se evt. flowchart i guideline). Hvis en gravid udvikler klinisk sygdom, behandles med Aciclovir. Ved påvirket almen tilstand (virus pneumoni) kan der være indikation for i.v. behandling, som bør foregå på infektionsmedicinsk afdeling
Forløsnings-metode	Ingen kontraindikationer mod vaginal fødsel. Fødslen skal dog helst udskydes til 7 dage efter udslæt. Ved fødsel i viræmisk periode kan behandles med i.v. aciclovir peripartum. Obs om der er indikation for isolation af mor og/eller barn efter fødslen, evt. på infektionsmedicinsk afdeling

		CMV	Dengue	HIV	Influenza	Listeria	Malaria	Mæs- linger	Q- feber	Rubella	Syfilis	Toxo- plasmose
Foster												
Amniocentese	PCR	X						(X)		(X)		X
	Dyrkning					X						
Placenta podning	Dyrkning					X					X	
Placenta/fosterhinder	Mikroskopi										X	
Ultralyd til diagnostik		X								X		X
Kongenit infektion												
Blodprøve	Serologi	(X)	(X)					(X)	(X)	(X)	X	X
	PCR	X (>3 uger)	(X)	X			X	X		X		
	Udstryg						X					
	Dyrkning											
	Point-of- care						X					
Cerebrospinalvæske	Dyrkning					X						
	PCR		(X)			X						
	Anden										X	
Urin	PCR	X (<2- 3uger)						X		X		
Sår/slimhinde læsion podning	PCR										X	
Svælgpodning	PCR	(X)						X		X		
Nasofarynx podning/sekret	PCR									X		
Spytprøve	PCR	(X)										

X: Prøve som anvendes i alm diagnostik (X): Prøve som *kan* anvendes, men ikke almindeligvis

Appendiks 3

Supplerende information om CMV-diagnostik

1) Undersøgelse for kongenit CMV-infektion hos hhv. nyfødte og børn ældre end tre uger

2) Tabel for tolkning og follow-up på CMV-serologi hos gravide

Referencenumre henviser til referencerne i primære afsnit om CMV s.4-8 i guideline.

1:

Undersøgelse af om en nyfødt har kongenit CMV-infektion:

Hos nyfødte < 2-3 uger gamle er en urinprøve til PCR for CMV DNA diagnostisk afklarende for kongenit CMV-infektion eller ej. Påvisning af CMV DNA i urin er både langt mest sensitiv og specifik til påvisning af kongenit CMV hos nyfødte, da CMV detekteres i større mængde i længere tid i urin end i blod⁵. Denne undersøgelse bør udføres i alle tilfælde, hvor der er mindste tvivl om barnet har kongenit CMV-infektion, eftersom muligheden for den sikre diagnostiske afklaring forspildes, hvis barnet bliver ældre end 2-3 uger gammel (se evt. afsnittet nedenfor).

Der kan evt. supplerende bestilles PCR for CMV DNA på blod og/eller svælgpodning. Bemærk imidlertid at svælgpodninger kan give et falskt positivt resultat, hvis barnet er blevet ammet.

Svælgpodninger/spytprøver bør derfor tidligst tages 1-3 timer efter amning, ligesom man bør bekræfte resultatet på nye svælgpodninger/spytprøver.

Undersøgelse af om et barn ældre end 3 uger har kongenit CMV-infektion:

Efter 21 levedage kan påvisning af CMV være udtryk for postnatal CMV-smitte, hvorfor PKU-blodprøve taget ca. 5 dage efter fødslen i stedet for kan bruges til undersøgelse for kongenit CMV infektion^{5,8}. Ved mistanke om kongenit CMV infektion hos nyfødt ældre end 2-3 uger, afklares i første omgang maters CMV-serostatus. Er mater CMV sero-negativ og i øvrigt immunkompetent, er kongenit CMV udelukket⁵. Er mater CMV sero-positiv bestilles cytomegalovirus (CMV) (DNA) udført på PKU kortet. Svaret angives som påvist/ikke påvist. Som anført er sensitiviteten på undersøgelse af blod ikke nær så høj som for undersøgelse af urin, og man skal være opmærksom på muligheden for falsk negative CMV DNA-resultater.

Selvom det er for sent med sikker diagnostisk afklaring vha. PCR for CMV DNA på urin, kan diagnosen sandsynliggøres ved påvisning og kvantificering af CMV DNA i en urinprøve, eftersom postnatalt smittede børn har signifikant lavere CMV-load end kongenit CMV-inficerede børn, og sidstnævnte vil udskille CMV i en længere tidsperiode (typisk mange år)⁵. Der kan suppleres med blodprøve til CMV antistof-undersøgelse fra barnet, hvor man imidlertid skal være opmærksom på passiv overførsel af IgG fra mater til barn via placenta og i mindre grad ved amning.

Hos lidt ældre børn er tilstedeværelse af specifikt CMV IgG en forudsætning for at det er relevant at undersøge for kongenit CMV-infektion.

2)

Tolkning og follow-up af CMV-serologi hos gravide(5):

Serologi	Tolkning af serologi	Aviditet og GA	Opfølgning i graviditeten
IgM- og IgG-	Ingen immunitet eller tegn til smitte	Ikke relevant	<ul style="list-style-type: none"> - Ingen opfølgning - Rådgivning om god håndhygiejne - Kun ny serologi hvis nye symptomer forenelige med CMV-infektion
IgM- og IgG+	<i>Før GA 16-18</i> Tidligere infektion, som ligger før konceptionen. Tyder ikke på en ikke-primær CMV-infektion, undersøg andre differentialdiagnoser til symptomerne.	Ikke relevant	<i>Før GA 16-18</i> <ul style="list-style-type: none"> - Ingen yderligere opfølgning <i>Efter GA 16-18</i> <ul style="list-style-type: none"> - Hvis CMV-lignende symptomer og billeddiagnostisk mistanke samt ingen anden diagnose, kan det undersøges om der er gemt blod fra double test, som man kan teste for CMV-specifikt IgM og IgG. - Afhængigt af dette resultat, kan aviditetstest overvejes.
IgM+ og IgG-	Foreneligt med tidlig fase af primær infektion. Bør dog altid bekræftes pga. risiko for falsk positiv reaktion.	Aviditet kan ikke bruges.	Ny blodprøve efter 2-3 uger mhp. påvisning af serokonvertering, evt. tidligere afhængig af billeddiagnostiske fund.
IgM+ og IgG+	<i>Før/efter GA 16-18</i> Evt. bekræftelse ved opfølgende prøve efter 2-3 uger til IgM, evt. 4-folds titerændring (sekundær infektion). Hvis abortgrænsen er nær og det ikke er muligt at afvente evt. serokonvertering: opfølgning med aviditet efter GA 16-18.	Tolkning af Aviditet afhænger af GA: <i>Før uge 16-18</i> Høj aviditet → lille risiko Lav aviditet → høj risiko <i>Efter GA 16-18</i> Høj aviditet → risiko? Lav aviditet → høj risiko	<i>Før uge 16-18</i> <ul style="list-style-type: none"> - Lav aviditet → henvisning til føtalmedicin. - Afhængig af billeddiagnostik, overvej amniocentese efter GA 20. <i>Efter GA 16-18</i> <ul style="list-style-type: none"> - I 2. eller 3. trimester udelukker høj aviditet ikke tidlig primær infektion i graviditeten. - Amniocentese sent i graviditeten har sjældent betydning, hvis der ikke er mulighed for abort.

GA: gestationsalder, CMV: cytomegalovirus, Ig: immunglobulin

Appendiks 4

Uddybende referenceliste for malaria og graviditet

- (1) Cowman AF, Berry D, Baum J. The cellular and molecular basis for malaria parasite invasion of the human red blood cell. *J Cell Biol* 2012 Sep 17;198(6):961-71.
- (2) Smith JD, Chitnis CE, Craig AG, Roberts DJ, Hudson-Taylor DE, Peterson DS, et al. Switches in expression of *Plasmodium falciparum* var genes correlate with changes in antigenic and cytoadherent phenotypes of infected erythrocytes. *Cell* 1995 Jul 14;82(1):101-10.
- (3) World Health Organization. Malaria in pregnancy (https://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/pregnancy/en/). 2019. 22-10-2019.
- (4) Dansk selskab for infektionmedicin. Malaria diagnostik og behandling. 2019. 22-10-2019.
- (5) World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. World Health Organization; 2015.
- (6) Desai M, Ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007 Feb;7(2):93-104.
- (7) Rogerson SJ, Desai M, Mayor A, Sicuri E, Taylor SM, van Eijk AM. Burden, pathology, and costs of malaria in pregnancy: new developments for an old problem. *Lancet Infect Dis* 2018 Apr;18(4):e107-e118.
- (8) Center for Disease and Control. Malaria www.cdc.gov/malaria. 2019. 28-11-2019.
- (9) Kaser AK, Arguin PM, Chiodini PL, Smith V, Delmont J, Jimenez BC, et al. Imported malaria in pregnant women: A retrospective pooled analysis. *Travel Med Infect Dis* 2015 Jul;13(4):300-10.
- (10) Huynh BT, Fievet N, Gbaguidi G, Borgella S, Mevo BG, Massougbodji A, et al. Malaria associated symptoms in pregnant women followed-up in Benin. *Malar J* 2011;10:72.
- (11) Salanti A, Staalsoe T, Lavstsen T, Jensen AT, Sowa MP, Arnot DE, et al. Selective upregulation of a single distinctly structured var gene in chondroitin sulphate A-adhering *Plasmodium falciparum* involved in pregnancy-associated malaria. *Mol Microbiol* 2003 Jul;49(1):179-91.

- (12) Ayres PM, Mandel CT, Pehrson C, Mao Y, Resende M, Daugaard M, et al. Placental Sequestration of Plasmodium falciparum Malaria Parasites Is Mediated by the Interaction Between VAR2CSA and Chondroitin Sulfate A on Syndecan-1. *PLoS Pathog* 2016 Aug;12(8):e1005831.
- (13) McGready R, Lee S, Wiladphaingern J, Ashley E, Rijken M, Boel M, et al. Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. *Lancet Infect Dis* 2011 Dec 12.
- (14) Schmiegelow C, Matondo S, Minja DTR, Resende M, Pehrson C, Nielsen BB, et al. Plasmodium falciparum Infection Early in Pregnancy has Profound Consequences for Fetal Growth. *J Infect Dis* 2017 Dec 19;216(12):1601-10.
- (15) Valea I, Tinto H, Drabo MK, Huybregts L, Sorgho H, Ouedraogo JB, et al. An analysis of timing and frequency of malaria infection during pregnancy in relation to the risk of low birth weight, anaemia and perinatal mortality in Burkina Faso. *Malar J* 2012 Mar 16;11(1):71.
- (16) Huynh BT, Fievet N, Gbaguidi G, Dechavanne S, Borgella S, Guezo-Mevo B, et al. Influence of the timing of malaria infection during pregnancy on birth weight and on maternal anemia in Benin. *Am J Trop Med Hyg* 2011 Aug;85(2):214-20.
- (17) Schmiegelow C, Minja D, Oesterholt M, Pehrson C, Suhrs HE, Bostrom S, et al. Malaria and fetal growth alterations in the 3(rd) trimester of pregnancy: a longitudinal ultrasound study. *PLoS ONE* 2013;8(1):e53794.
- (18) Olupot-Olupot P, Eregu EIE, Naizuli K, Ikiror J, Acom L, Burgoine K. Neonatal and congenital malaria: a case series in malaria endemic eastern Uganda. *Malar J* 2018 Apr 20;17(1):171.
- (19) Falade C, Mokuolu O, Okafor H, Orogade A, Falade A, Adedoyin O, et al. Epidemiology of congenital malaria in Nigeria: a multi-centre study. *Trop Med Int Health* 2007 Nov;12(11):1279-87.
- (20) Poespoprodjo JR, Fobia W, Kenangalem E, Hasanuddin A, Sugiarto P, Tjitra E, et al. Highly effective therapy for maternal malaria associated with a lower risk of vertical transmission. *J Infect Dis* 2011 Nov 15;204(10):1613-9.
- (21) Mwaniki MK, Talbert AW, Mturi FN, Berkley JA, Kager P, Marsh K, et al. Congenital and neonatal malaria in a rural Kenyan district hospital: an eight-year analysis. *Malar J* 2010 Nov 6;9:313.
- (22) Menendez C, Mayor A. Congenital malaria: the least known consequence of malaria in pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007 Jun;12(3):207-13.

- (23) Castellanos ME, Bardaji A, Menegon M, Mayor A, Desai M, Severini C, et al. Plasmodium vivax congenital malaria in an area of very low endemicity in Guatemala: implications for clinical and epidemiological surveillance in a malaria elimination context. *Malar J* 2012 Dec 8;11:411.
- (24) Billig EM, McQueen PG, McKenzie FE. Foetal haemoglobin and the dynamics of paediatric malaria. *Malar J* 2012 Nov 28;11:396.
- (25) Desai M, Hill J, Fernandes S, Walker P, Pell C, Gutman J, et al. Prevention of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2018 Apr;18(4):e119-e132.
- (26) WHO Evidence Review Group meeting report. Malaria in Pregnancy meeting report 13-16 July 2015. 2019.

Appendiks 5

Uddrag af instruks til obstetriske afdelinger om håndtering af Q-feber i graviditeten (SSI)

Forhold ved fødslen

Fødselssted:

- Anbefalingerne er, at fødslen så vidt muligt foregår et sted med neonatalt beredskab.

Valg af fødselsmåde:

- Q-feber hos moderen er ikke i sig selv en indikation for sectio, men bør indgå i den samlede vurdering af, hvordan man bedst håndterer fødslen.

Forholdsregler ved fødslen

Den obstetriske vagthavende adviserer pædiatrisk og anæstesiologisk vagthavende.

Der kan anvendes skalpelektrode, cup og tang uden risiko.

Medvirkende:

- Pårørende, der deltager i fødslen, må ikke udsættes for stænk og sprøjt, blod og fostervand.
- Gravide, børn, personer i immunsupprimerende behandling eller som lider af kronisk sygdom med betydning for immunforsvaret samt personer med disposition for endocarditis bør i videst mulig omfang ikke deltage ved fødslen.

Værnemidler:

- Under ophold på fødestuen følges generelle infektionshygiejniske retningslinjer (8,9), hvor fødselshjælper(e) anvender
 - Medicinske engangshandsker
 - Kirurgisk maske og beskyttelsesbriller/visir ved risiko for stænk og sprøjt
 - Engangsovertrækskittel ved risiko for forurening af arbejdsdragt
- Alle værnemidler bortskaffes som klinisk risikoaffald

Udstyr anvendt i forbindelse med fødslen:

- Der bør så vidt muligt anvendes engangsudstyr, der bortskaffes som klinisk risikoaffald.
- Linned indeholdende blod og sekreter fra fødslen bortskaffes som klinisk risikoaffald
- Flergangsinstrumenter rengøres og desinficeres umiddelbart efter fødslen i instrumentopvaskemaskine.

Badning af barnet på fødestuen:

- Barnet bades umiddelbart efter fødslen, således at rester af fostervand og lignende fjernes.

- Stænk og sprøjt bør undgås. Ovennævnte værnemidler anvendes.

Væsker (fostervand, blod, badevand):

Mindre mængder optørres straks med papir. Større mængder opsamles evt. ved hjælp af absorberende pulver og bortskaffes som klinisk risikoaffald. Efterfølgende pletdesinficeres med klorholdigt desinfektionsmiddel.

Rengøring af fødestue:

- Det bør sikres, at rengøringspersonalet i lighed med det øvrige personale er informeret om smitterisikoen og de specielle forholdsregler, der gælder.
- Rengøringspersonalet bærer medicinske engangshandsker. Der er ikke grund til anvendelse af øvrige værnemidler, med mindre der sker stænk og sprøjt til arbejdsdragt eller ansigtsregion.
- Der bør anvendes rengøringsmateriel, der mindsker risikoen for aerosoldannelse og stænk.
- Det er væsentligt, at der ikke sker indtørring af evt. spild, stænk og sprøjt af blod og væsker. Det forudsættes derfor, at spilder optørret umiddelbart og at der efterfølgende pletdesinficeres med klorholdigt desinfektionsmiddel (7).
- Rengøring udføres med almindelige rengøringsmidler.
- Alle overflader på leje, øvrigt anvendt udstyr, gulv og tilgrænsende væg bør efterfølgende desinficeres med et klorholdigt desinfektionsmiddel.

Post-exposure vurdering:

- I de tilfælde, hvor personer eksponeres for *C. burnetii*-inficeret materiale uden de anbefalede værnemidler, bør personen henvises til den stedlige infektionsmedicinske afdeling til vurdering, kontrol og eventuelt post-exposure profylakse som kunne bestå i tbl. Doxycyklin 100 mg x 2 i en uge.

Kontrol af personale:

- Der er ikke indikation for at tage opfølgende prøver på personale, der har overholdt de anbefalede forholdsregler for brug af personlige værnemidler.

Prøvetagning ved fødslen

Det er af stor betydning for den videre behandling af moderen og eventuelt barnet, at følgende prøver udtages

Placenta:

Prøvetagning:

- Der udtages et fuldt tværsnit af placenta på minimum 2x2 cm, der pakkes i ren emballage egnet til mikrobiologiske prøver fx et rør til opsamling af fæces eller ekspektoratbeholder.
- Der udtages placentamateriale til histopatologisk undersøgelse efter den lokale patologiske afdelings instruks.

Fostervand:

Prøvetagning:

- Hvis muligt opsamles 5 ml fostervand i spidsglas.
- Eventuelt spild på prøveemballagen aftørres med et klorholdigt desinfektionsmiddel.

Forsendelse:

- Prøverne pakkes i mikrobiologisk forsendelsesemballage og opbevares ved 2-5° C indtil forsendelse. Forsendelse af prøven aftales med vagthavende mikrobiolog Statens Serum Institut, tlf. 32 68 33 72 og både forstervand og placentavæv sendes til PCR for *Coxiella burnetii* på SSI.
- Prøverne sendes i almindelig emballage til transport af mikrobiologiske prøver. Pakken mærkes tydeligt "Materiale til diagnostik for Q-feber" og sendes til Statens Serum Institut, Ørestads Boulevard 5, 2300 København S.