



Titel:	Herpes Simplex Virus Infektion hos nyfødte
Forfattergruppe:	Stine Lund, Tine Brink Henriksen, Anja Poulsen, Kia Hee Schultz Dungen, Anna Sellmer, Pernille Langkjær, Dorthe Grosen, Ulla Hartling, Alex Christian Yde Nielsen, Emma Louise Malchau Carlsen, Bo Mølholm Hansen, Lise Aunsholt, Ulrikka Nygaard
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Neonatologi
Tovholders navn og mail:	Stine Lund, stine.lund@regionh.dk

Herpes Simplex Virus Infektion hos nyfødte

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse	1
Resume	1
Klassifikation af HSV	1
Udredning og behandling.....	2
Infektionshygiejniske forholdsregler	5
Monitorering og opfølgning.....	5
Diagnosekoder	5
Referencer	6
Interessekonflikter.....	6
Appendiks	6

Resume

- Herpes simplex virus (HSV) infektion hos nyfødte er sjælden, livstruende og med risiko for neurologiske senfølger
- Udredning og behandling afhænger af eksposition og symptomer
- Symptomatisk HSV hos nyfødte inddeles i 1) mukotutan sygdom, 2) CNS sygdom og 3) dissemineret sygdom
- Tidlig antiviral behandling er essentiel for sygdommens prognose

Klassifikation af HSV

Herpes Simplex Virus (HSV) infektion er sjælden, men livstruende. Der findes to typer virus, HSV-1 og HSV-2, som begge kan forårsage HSV-sygdom hos nyfødte. HSV kan erhveres intrauterint ('kongenit HSV'), perinatalt efter direkte kontakt med virus i fødselsvejen (hyppigst) og postnalt ved tæt kontakt mellem nyfødt og person med herpesudbrud (1). Risikoen for perinatal transmission



er omkring 2% ved recidiverende maternel herpes genitalis mens den stiger til cirka 60% ved primær HSV-infektion tæt på fødselstidspunktet.

Gravide med kendt herpes genitalis anbefales profylaktisk behandling fra gestationsalder 36 uger indtil forløsning samt antiviral behandling tidligere i graviditeten ved udbrud (se DSOG retningslinje Herpes genitalis under graviditet og fødsel).

Kongenit HSV er ekstremt sjældent, se appendiks 1. Baseret på klinisk præsentation, forløb og prognose inddeles peri- og postnatal HSV i tre kategorier, som debuterer langt overvejende i neonatalperioden. Ganske få tilfælde er set i 5-6 ugers alderen (2-4):

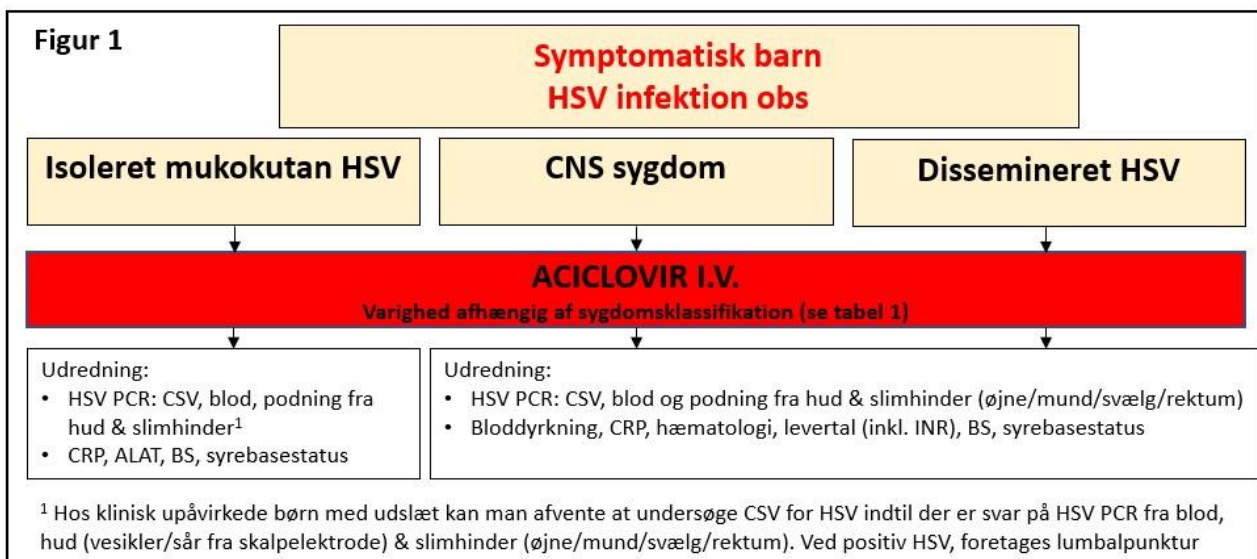
1. **Mukokutan sygdom** –vesikulære læsioner (hud, slimhinder, øjne)
2. **CNS sygdom** – meningitis-lignende sygdom og/eller anfald
3. **Dissemineret sygdom** – sepsis-lignende sygdom og/eller akut leversvigt

Udredning og behandling

Tidlig intervention med aciclovir forbedrer overlevelsen, og derfor påbegyndes behandling så hurtigt som muligt efter mistanke om herpes infektion¹ (3,4).

Symptomatiske børn

Symptomer på HSV kan være uspecifikke og imitere andre sygdomme (tabel 1). Derfor indgår HSV i mange differentialdiagnostiske overvejelser. Ved mistanke om symptomatisk neonatal HSV infektion udredes og behandles barnet ud fra figur 1 (2, 8-9).



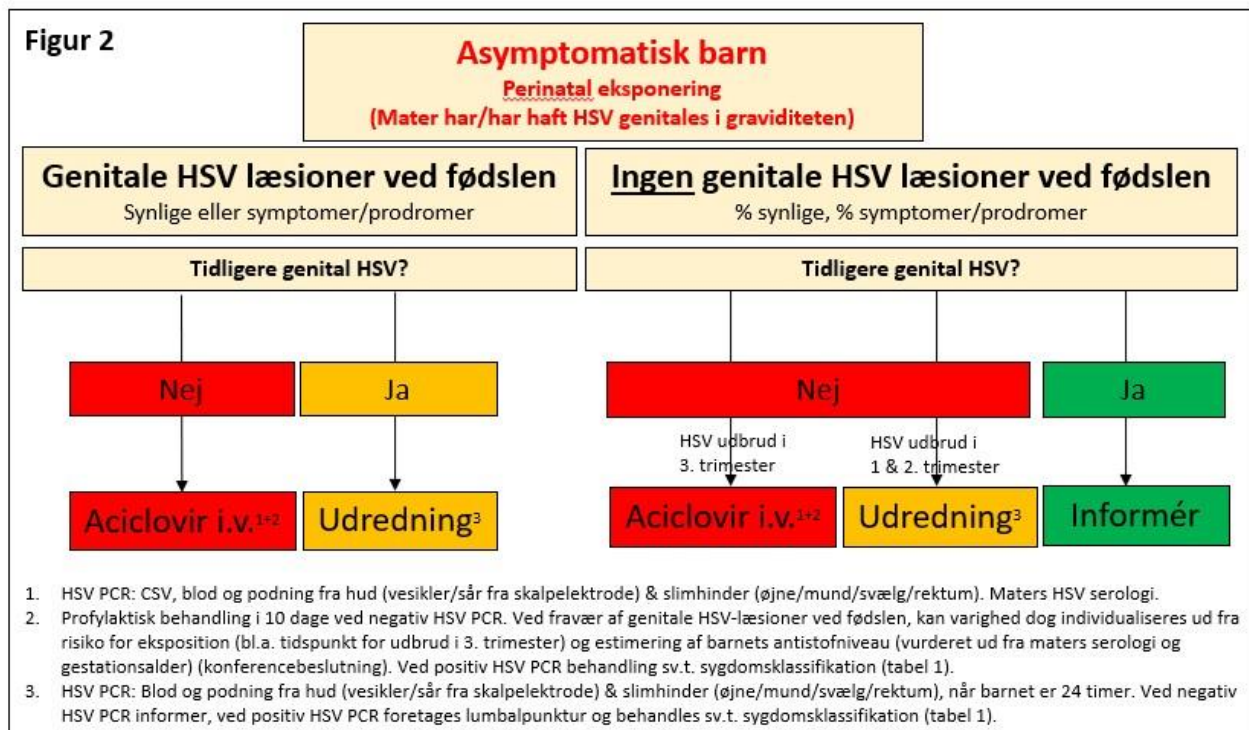
Behandlingen seponeres, hvis alle undersøgelser for HSV er negative. Forældrene informeres om faretegn og genhenvendelse ved symptomer.

¹ Behandling påvirker ikke efterfølgende diagnostiske PCR undersøgelser.



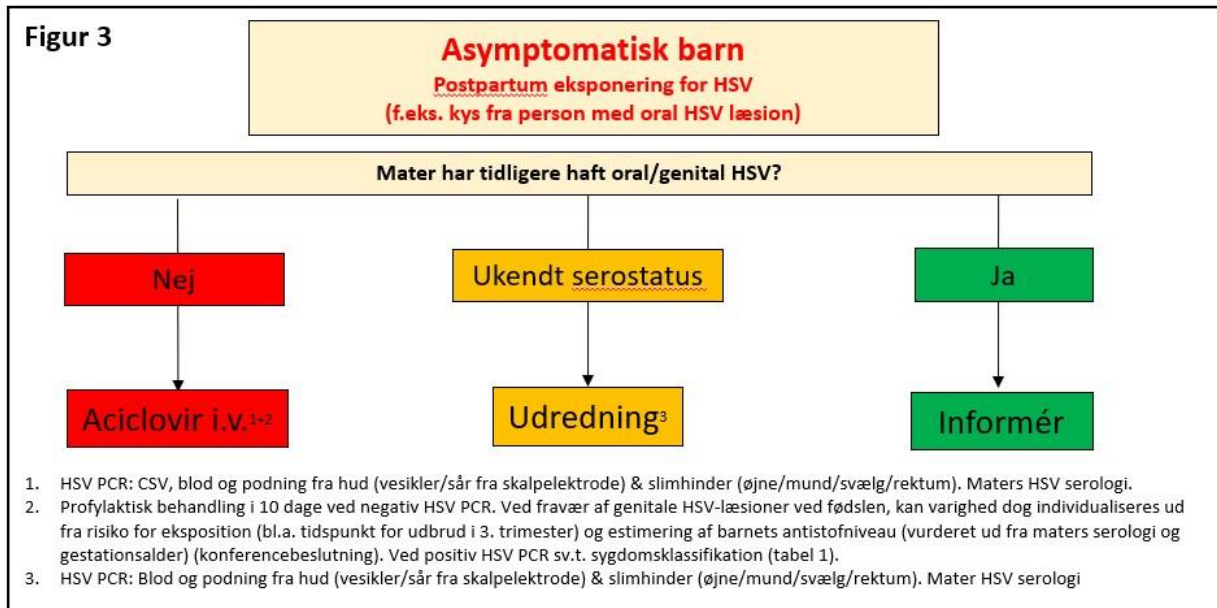
Asymptomatiske børn eksponeret under fødslen

Udredning og behandling ved mulig HSV eksposition hos asymptomatiske nyfødte afhænger af, om moder tidligere har haft HSV genitalis og om der er aktivt udbrud ved fødslen (figur 2). Risikoen for HSV smitte afhænger derudover af en række faktorer herunder forløsningsmetode, varighed af vandafgang og aciclovirbehandling af moder under graviditeten (appendiks 1). Udredning og behandling afhænger dog IKKE af, om moder har modtaget aciclovirbehandling under graviditeten eller om barnet er født vaginalt/ved sectio (9-13).



Asymptomatiske børn eksponeret post partum

Nyfødte eksponeret for HSV postpartum, f.eks. ved kys fra forældre med oral herpes udbrud, udredes svarende til figur 2. Risikoen for alvorlig sygdom afhænger primært af hvorvidt matertidligere har haft herpes udbrud (genitalt eller oralt). Hvis det er uvist, udredes svarende til at moder ikke tidligere har haft HSV indtil svar på meters serostatus foreligger (13).



Behandling ved påvist HSV infektion

Ved påvist HSV afhænger behandlingsvarighed af sygdomsklassifikation (tabel 1) (2, 8-9).

Tabel 1: Symptomer, kliniske fund samt behandling af neonatal HSV

	Mukokutan HSV	CNS HSV	Dissemineret HSV
Klinisk præsentation	Vesikulære hudlæsioner Vesikler/læsioner i øje/mundslimhinden/tunge (NB. Ingen CNS- eller andre organspecifikke symptomer)	Kramper Sløvhed Irritabilitet Tremor Nedsat suttelyst Temperatur instabilitet Hudvesikler hos 60-70%	Sepsislignende syndrom Temperatur instabilitet Leversvigt Metabolisk sygdom Hypoperfusion Respirationsinsufficiens Hud og slimhindeblødninger Hudvesikler hos 60-80% Encefalitis hos 60-75%
Laboratoriefund	Hud/slimhinde HSV PCR+ CSV HSV PCR- Blod HSV PCR +/- ALAT normal	Hud/slimhinde HSV PCR +/- CSV HSV PCR + Blod HSV PCR +/- ALAT normal	Hud/slimhinde HSV PCR +/- CSV HSV PCR +/- Blod HSV PCR +/- ALAT forhøjet; BS lavt
Behandling	Aciclovir i.v. 20 mg/kg x 3 i 14 dage ²	Aciclovir i.v. 20 mg/kg x 3 i min. 21 dage ^{1,2}	Aciclovir i.v. 20 mg/kg x 3 i min. 21 dage ^{1,2}
Prognose	God	Neurologiske senfølger 70% Mortalitet 4%	Neurologiske senfølger 20% Mortalitet 30-70%

¹Gentag lumbalpunktur og blodprøve før skift fra intravenøs til per oral aciclovir. Hvis CSV eller blod forsat er PCR HSV positiv forsættes IV behandling i yderligere 7 døgn. Herefter gentages lumbalpunktur og blodprøve igen. Vedvarende positiv HSV i CSV på trods behandling bør rejse mistanke om aciclovir-resistente HSV-stammer.
²I.v. behandling efterfølges af aciclovir p.o. 20 mg/kg x 3 i 6 måneder (dosis efter 4. leveuge: 300 mg/m² x 3). Anbefales ved HSV encefalitis og dissemineret HSV. Overvejes baseret på individuel vurdering ved isoleret mukokutan HSV.

Undersøgelser ved påvist HSV

- Lumbalpunktur – alle med påvist HSV, skal have foretaget lumbalpunktur (hvis ikke allerede udført)
 - Klassiske fund: Mononukleær pleocytose, normal eller lav BS, let forhøjet protein
 - HSV i CSV: kan være negativ tidligt i forløbet; gentages hvis HSV mistanke fastholdes
 - Positiv HSV ved blodtingeret CSV: Tolkes som HSV encephalitis (selvom det kan skyldes HSV i blod)
- EEG – ved mistanke om anfald; evt monitorering med kontinuerligt aEEG
- MR af cerebrum – ved mistanke om HSV CNS sygdom; typisk afficeres temporallapperne og områder omkring a. cerebri media med ødem i parenkymet, blødninger eller vævsdestruktion. Ved MR forandringer foregentlig med herpes men negativ CSV PCR HSV behandles som HSV CNS sygdom
- Øjenlægeundersøgelse – mhp. at udelukke chorioretinitis og keratit, og vurdere indikation for lokalbehandling

Infektionshygiejniske forholdsregler

Nyfødte under udredning og behandling for HSV infektion vil ofte have behov for indlæggelse i isolation (kontakt) under behandlingsopstart, især ved mukokutane symptomer. Isolation opretholdes indtil et døgn efter behandlingsopstart og alle mukokutane læsioner er skorpebelagte.

Forældre og pårørende med aktiv oral herpes infektion bør undgå direkte kontakt mellem det afficerede område og det nyfødte barn og sikre hyppig håndvask for at undgå postnatal smitte. Personale med aktiv oral herpesinfektion anbefales desuden at tildække læsioner (benytte mundbind). Risikoen for smitte til nyfødte elimineres ikke fuldstændig ved forebyggende behandling og tiltag.

Monitorering og opfølgning

Aciclovir har en favorabel bivirkningsprofil, dog kan nyrepåvirkning og forbigående neutropeni forekomme. Trombocytopeni og anæmi kan også forekomme (6). Hæmoglobin, leukocytter incl. differentialtælling, trombocytter og kreatinin tages regelmæssigt under intravenøs behandling. Under peroral behandling en gang månedligt. Opfølgning hos neonatolog/børneneurolog ved dissimineret HSV og HSV encefalitis grundet stor risiko for sequelae.

Diagnosekoder

DB009 Infektion med Herpes simplex-virus UNS
DB003 Meningitis forårsaget af Herpes simplex-virus
DB004A Meningoencefalitis forårsaget af Herpes simplex-virus
DP352 Medfødt herpes simplex infektion



Referencer

1. Gupta R, Wald A. Genital herpes: antiviral therapy for symptom relief and prevention of transmission. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(6):665-75.
2. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*. 2001;108(2):223-9.
3. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*. 2001;108(2):230-8.
4. Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1284-92.
- 8.. Pinninti SG, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol*. 2018;42(3):168-75.
- 9.. Samies NL, James SH, Kimberlin DW. Neonatal Herpes Simplex Virus Disease: Updates and Continued Challenges. *Clin Perinatol*. 2021;48(2):263-74.
10. Pinninti SG, Angara R, Feja KN, Kimberlin DW, Leach CT, Conrad DA, et al. Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy: a multicenter case series. *J Pediatr*. 2012;161(1):134-8 e1-3. Epub 2012/02/18. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.053. PubMed PMID: 22336576.
11. Pinninti SG, Kimberlin DW. Management of neonatal herpes simplex virus infection and exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(3):F240-4. Epub 2014/03/05. doi: 10.1136/archdischild-2013-303762. PubMed PMID: 24589428.
12. Kimberlin DW, Baley J, Committee on Infectious D, Committee on F, Newborn. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics*. 2013;131(2):383-6. Epub 2013/02/05. doi: 10.1542/peds.2012-3217. PubMed PMID: 23378604.
13. Pittet LF, Curtis N. Postnatal Exposure to Herpes Simplex Virus: To Treat or Not to Treat? *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(5S):S16-S21. Epub 2020/08/11. doi: 10.1097/INF.0000000000002846. PubMed PMID: 32773663.

Interessekonflikter

Ingen

Appendiks

Appendiks 1: Virologi, epidemiologi, transmission og risikofaktorer for neonatal HSV infektion