

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

HSV-infektion hos nyfødte har på trods af nye diagnostiske muligheder og tidlig antiviral behandling en høj risiko for død og alvorlige senfølger (1, 2). Mortaliteten er på 4% ved isoleret encefalitis. Ved dissemineret sygdom er mortaliteten op til 80% uden behandling og omkring 30% selv med behandling (3,4). Alvorlige neurologiske senfølger som udviklingsforstyrrelser, epilepsi og blindhed forekommer hos omkring 70% af overlevende efter encefalitis og hos 20% efter dissemineret sygdom (5, 6). Prognosen for isoleret mukokutan sygdom er god med behandling, men uden behandling er der risiko for progression til encefalitis eller dissemineret infektion (5).

### Virologi og epidemiologi

HSV er medlem af herpes virus familien, der har evnen til at inficere værten livslangt med mulighed for reaktivering. Der findes to typer virus, HSV-1 og HSV-2, som begge kan forårsage HSV-sygdom hos nyfødte. Moder kan have antistoffer mod én type HSV og have udbrud med en anden. Den hyppigste årsag til genital herpes-infektion er HSV-2, men forekomsten af genital HSV-1 er stigende (7-8). Den globale incidens af HSV hos nyfødte er estimeret til 10 per 100.000 levendefødte og varierer i studier fra 3-10 (Australien), 13 (USA), 18 (Storbritannien) og 53 (Canada) blandt 100.000 nyfødte (1, 9-16). Den aktuelle incidens hos nyfødte i Danmark er ukendt. I USA, Canada og Storbritannien har incidensen været stigende, det er uvist om en lignende udvikling gør sig gældende i Danmark (1, 17-19).

### Transmission, risikofaktorer og profylakse

Ved herpes genitalis er der risiko for virusoverførsel fra mor til barn intrauterint (kongenit HSV infektion, ekstremt sjældent<sup>1</sup>), perinatalt eller postnatalt. 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 (20-22). Oftest er herpes infektion hos voksne ikke erkendt og i de fleste tilfælde af HSV hos nyfødte er der ingen anamnese med maternel genital herpes (23).

Gravide kvinder med symptomatisk herpes genitalis infektion, anbefales antiviral behandling, samt antiviral profylakse fra graviditetsuge 36 indtil forløsning, uanset om det er primær eller recidiverende infektion. Ved symptomatisk herpes genitalis under fødslen frarådes instrumentering. Der anbefales forløsning ved elektivt sectio ved primær herpes genitales i tredje trimester, særligt ved termin indenfor seks uger efter primært udbrud. Gravide med recidiverende herpes genitalis kan føde vaginalt, da risikoen for smitte til det nyfødte barn er lille (8).

Risikoen for transmission varierer således med serotype, fødselsmåde, instrumentering under fødsel og varighed af vandafgang (tabel 1A).

---

<sup>1</sup> Kongenit HSV infektion er associeret med intrauterin død og hydrups føtalis. Overlevende beskrives med som en triade af symptomer fra henholdsvis centralnervesystemet (f.eks. mikrocefali, hydranencefali), øjne (f.eks. chorioretinitis, keratitis) og hud (f.eks. aplacia cutis, erosioner, hypo- eller hyperpigmentering, vesikler). En kongenit case har stort set altid mindst et af disse symptomer og ligner klinik derfor typisk ikke den perinatalt eller postnatalt erhvervede tilstand.

**Tabel 1A : Risikofaktorer for HSV transmission til nyfødte**

Type maternel infektion	Primær > non-primær <sup>a</sup> > recidiverende herpes genitalis
Maternel HSV serostatus	Primær > non-primær <sup>a</sup> > recidiverende herpes genitalis
Forløsningsmetode	Vaginal > kejsersnit
Varighed af vandafgang	Jo længere jo større risiko
Brud af kutane barriere	F.eks abratio efter kopforløsning eller skalp elektrode
HSV serotype	HSV-1 > HSV-2
Gestationsalder	Præmature > mature
<i><sup>a</sup>1-gangsudbrud af herpes type 1 eller 2, når der foreligger antistoffer mod den anden herpestype</i>	

**Referencer**

1. Mahant S, Hall M, Schondelmeyer AC, et al. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection Among Medicaid-Enrolled Children: 2009-2015. *Pediatrics*. 2019;143(4).
2. Shah SS, Aronson PL, Mohamad Z, et al. Delayed acyclovir therapy and death among neonates with herpes simplex virus infection. *Pediatrics*. 2011;128(6):1153-60.
3. 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.
4. Kimberlin DW. Advances in the treatment of neonatal herpes simplex infections. *Rev Med Virol*. 2001;11(3):157-63.
5. 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-
6. 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.
7. Aggerholm BS, Ostenfeld EB, Andersen LHJ, et al. [Genital herpes simplex virus infection in pregnancy]. *Ugeskr Laeger*. 2020;182(5).
8. Vestergaard T. [Genital herpes]. *Ugeskr Laeger*. 2018;180(20).
9. Batra D, Davies P, Manktelow BN, et al. The incidence and presentation of neonatal herpes in a single UK tertiary centre, 2006-2013. *Arch Dis Child*. 2014;99(10):916-21.
10. Berkhout A, Kapoor V, Heney C, et al. Herpes Simplex Virus Infection in Infants: 13 Year Evaluation (2005-2017) of Laboratory Confirmed Cases in Queensland, Australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(3):209-14.
11. Cruz AT, Freedman SB, Kulik DM, et al. Herpes Simplex Virus Infection in Infants Undergoing Meningitis Evaluation. *Pediatrics*. 2018;141(2).
12. Jones CA, Raynes-Greenow C, Isaacs D, Neonatal HSVSI, Contributors to the Australian Paediatric Surveillance U. Population-based surveillance of neonatal herpes simplex virus infection in Australia, 1997-2011. *Clin Infect Dis*. 2014;59(4):525-31.

13. Tookey P, Peckham CS. Neonatal herpes simplex virus infection in the British Isles. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1996;10(4):432-42.
14. Flagg EW, Weinstock H. Incidence of neonatal herpes simplex virus infections in the United States, 2006. *Pediatrics.* 2011;127(1):e1-8.
15. Kimberlin DW. Why neonatal herpes matters. *Lancet Glob Health.* 2017;5(3):e234-e5.
16. Looker KJ, Magaret AS, May MT, et al. First estimates of the global and regional incidence of neonatal herpes infection. *Lancet Glob Health.* 2017;5(3):e300-e9.
17. Fonnest G, de la Fuente Fonnest I, Weber T. Neonatal herpes in Denmark 1977-1991. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76(4):355-8.
18. Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2--United States, 1999-2010. *J Infect Dis.* 2014;209(3):325-33.
19. Leichliter JS, Chandra A, Liddon N, et al. Prevalence and correlates of heterosexual anal and oral sex in adolescents and adults in the United States. *J Infect Dis.* 2007;196(12):1852-9.
20. Kimberlin DW. The scarlet H. *J Infect Dis.* 2014;209(3):315-7.
21. Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis.* 2003;30(10):797-800.
22. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA.* 2003;289(2):203-9.
23. Anzivino E, Fioriti D, Mischitelli M, et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virol J.* 2009;6:40.
24. Pinninti SG, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol.* 2018;42(3):168-75.