

KinderspitalNeonatale HSV-Infektion
Prävention und Management

Version 16.02.2022

Autoren: Anja Hergenhan (NeolPS), Matteo Fontana (NeolPS), Michael Büttcher (Päd. Infektiologie)
Stand 06/22**Management Team:** Neonatologie, Neuropädiatrie, Pädiatrische Infektiologie**Grundlagen**

Maternale genitale HSV-Infektionen können durch beide HSV-Serotypen (1 und 2) verursacht werden und sind dabei überwiegend asymptomatisch (2/3 der Fälle) oder zeigen nur unspezifische Symptome. In 80% der Fälle tritt ein Prodromalstadium auf bevor die ersten Hautläsionen erscheinen. Bei den meisten genitalen HSV- Infektionen während der Schwangerschaft handelt es sich um eine Reaktivierung. Nach einer Primärinfektion kommt es bei 75% der Mütter mindestens zu einem Reaktivierungsschub in der Schwangerschaft. Ein Routine Screening bei schwangeren Frauen mit negativer HSV- Anamnese wird aufgrund fehlender klinischer Studien bezüglich Kosteneffektivität noch nicht empfohlen.

Neonatale Herpes simplex Virus (HSV) Infektionen treten selten auf (Inzidenz 2-13 pro 100000), sind aber mit einer signifikant erhöhten Mortalität (85% der unbehandelten Neugeborenen) und Morbidität (ca 20% mit bleibenden neurologischen Schädigungen) verknüpft. Das Risiko einer Virustransmission auf das Neugeborene liegt bei einer Primärinfektion der Mutter gegen Ende der Schwangerschaft bei 50-60% und nach Reaktivierung nur bei < 3% (HSV-1 15% vs HSV-2 <0.01%). Ein primärer Kaiserschnitt reduziert das Transmissionsrisiko, stellt allerdings keinen 100% Schutz dar. Die Durchführung einer Sectio caesarea bei peripartalen genitalen Läsionen der Mutter reduziert das neonatale Infektionsrisiko von 7.7% auf 1.2%. Frühzeitige antivirale Therapie der Neugeborenen mit Aciclovir verbessert sowohl die Überlebensrate als auch das neurologische Outcome signifikant.

Ein erhöhtes Risiko besteht bei einem Neugeborenen einer seronegativen Kindsmutter mit direkter Exposition (Hautläsion und Virusausscheidung ohne Läsion). Infektionen sind fast ausschliesslich durch HSV 1 verursacht. Bei bekannter Neigung zu häufigem Herpes labiales sollte ein Küssen des Neugeborenen unterbleiben (insbesondere der Geschwisterkinder). Bei Primärinfektion mit Gingivostomatitis ist mit einer Virusausscheidung von mindestens 1 Woche auszugehen.

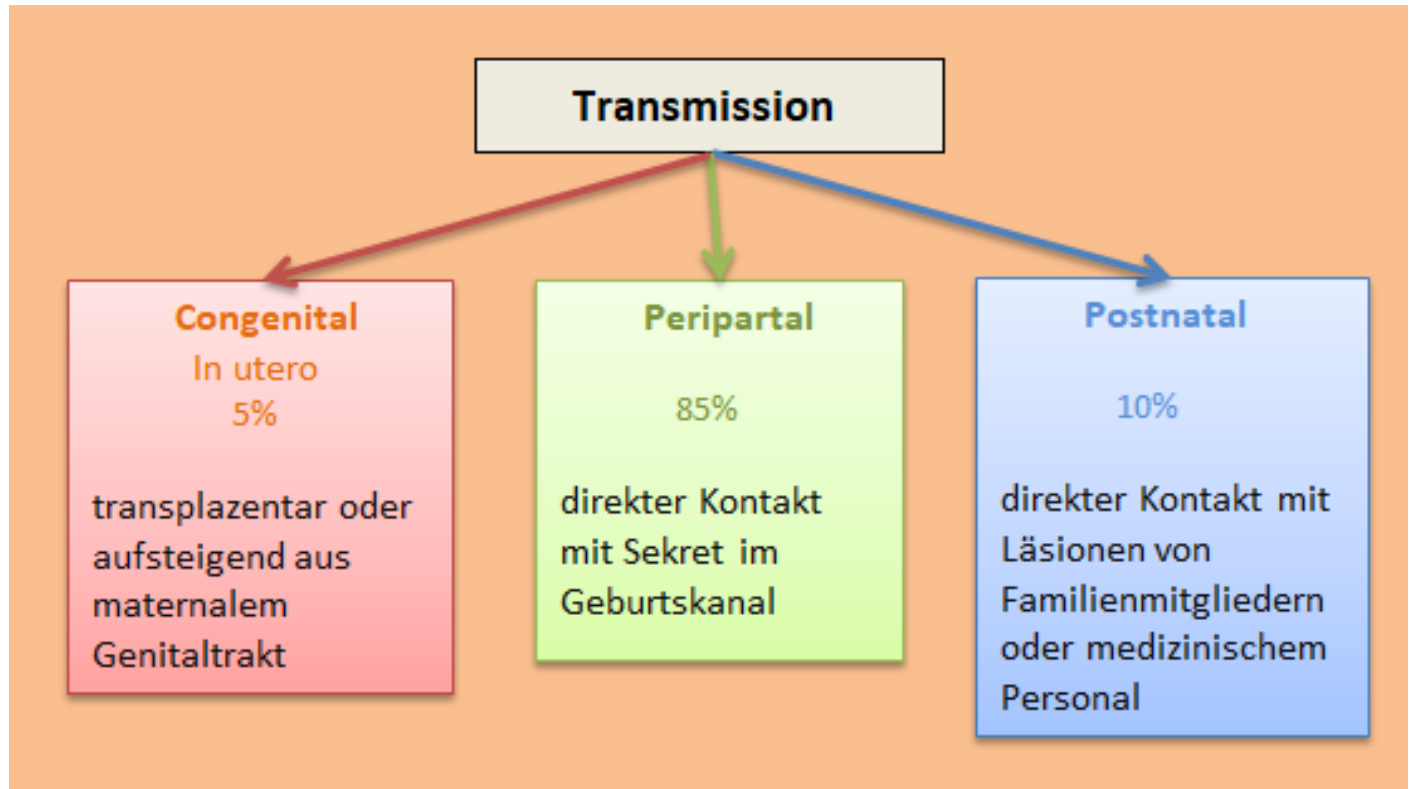
Die 1- Jahresmortalität für eine disseminierte Infektion liegt bei 30% und bei 4% für eine ZNS- Infektion. Eine normale neurologische Entwicklung mit 12 Monaten wird berichtet bei 31% der Kinder mit ZNS- Infektionen und 80% der überlebenden Kinder mit disseminierter Infektion. Keine neurologischen Folgeschäden hingegen werden beschrieben nach einer SEM- Erkrankung. Krampfanfälle sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Präpartales Vorgehen LUKSSiehe: <https://www.obsqyn-wiki.ch/gynaekologie/fachliche-weisungen/vorgehen-bei-v-herpes-genitali>

Transmission

HSV wird durch direkten Kontakt übertragen. Die Inkubationszeit beträgt 2-12 Tage. Die spezifischen Antikörper sind 2-3 Wochen nach Primärinfektion nachweisbar. Das Infektionsrisiko hängt von der Viruslast als auch der Anzahl der übertragenen mütterlichen Antikörper ab.

HSV wird nicht durch Muttermilch übertragen.



Risikofaktoren (Mutter- Kind- Transmission)

Maternale Anamnese

	High risk	Transmission Risiko	Low risk	Transmission Risiko
Genitale Infektion	Peripartal, 3. Trimenon Erste Episode Primärinfektion* Erste Episode Nicht-Primärinfektion**	60% 25%	1./2. Trimenon Rezidivierende Infektion	< 2%
Maternale antivirale Suppressionstherapie	keine		durchgeführt	
Blasensprung	Prolongiert (> 4 Stunden)		Nicht-prolongiert	
Geburtsmodus	Spontan		Sectio	
Hautbarrierestörung (Skalpmonitor, Instrumente, Trauma)	Ja		Nein	
Gestationsalter	Frühgeburt		Termin	

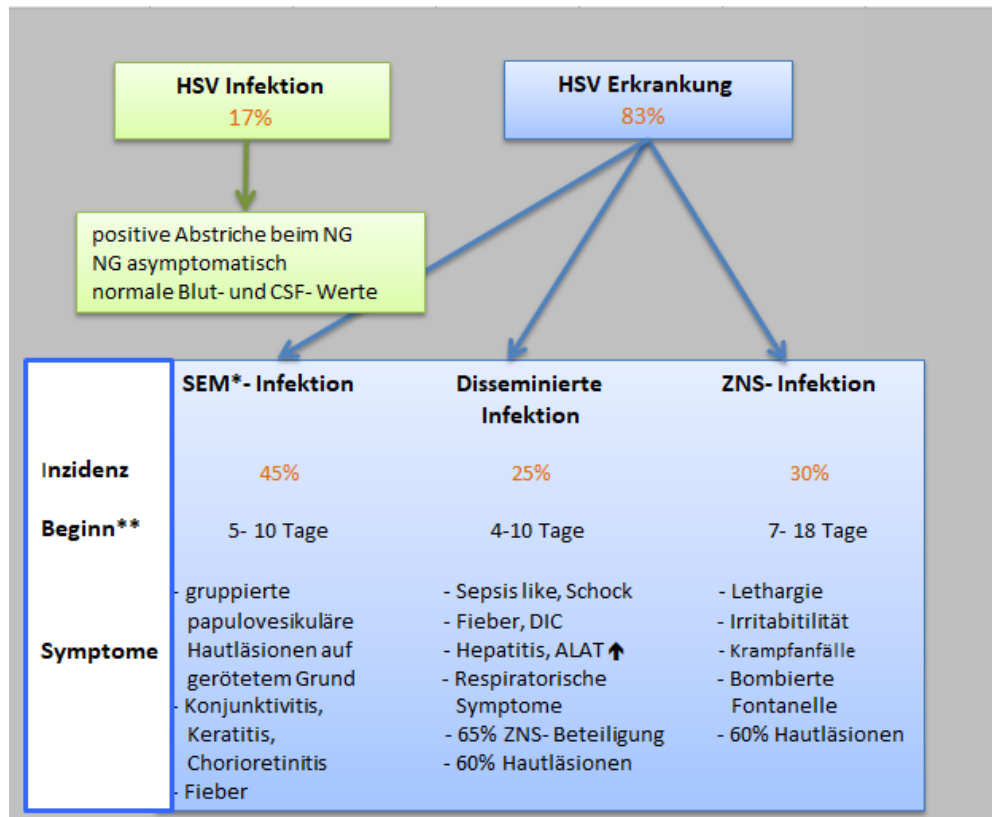
Maternale Diagnostik

Maternale Infektion (Anamnese/Klinik)	PCR Abstrich (Genitale Läsion)	Maternaler HSV-1 / HSV-2 Antikörper (IgG) Status
Dokumentierte erste Episode einer Primärinfektion*	Positiv (Typ unabhängig)	Beide negativ
Dokumentierte erste Episode einer nicht-Primärinfektion**	Positiv HSV-1	Positiv HSV-2 UND negativ HSV-1
	Positiv HSV-2	Positiv HSV-1 UND negativ HSV-2
Verdacht auf erste Episode (primär* oder nicht-Primärinfektion**)	Positiv HSV1 ODER HSV-2	Nicht vorhanden
	Negativ ODER nicht vorhanden	Negativ HSV-1 und/oder HSV-2 ODER nicht vorhanden
Rezidivierende Infektionen	Positiv HSV-1	Positiv HSV-1
	Positiv HSV-2	Positiv HSV-2

***Primärinfektion:** Erstinfektion mit einem Serotyp (Nachweis PCR) aber ohne Antikörpernachweis

****Nicht-Primärinfektion:** Erstinfektion mit einem Serotyp (z.B. HSV-2) (Nachweis PCR) aber Antikörper positiv für anderen Serotyp (z.B. HSV-1)

Neonatale Erkrankungsformen



* Haut-, Auge- und Mundinfektion

** postpartal

Verdacht auf neonatalen Herpes (z.B. ohne unmittelbare Anamnese einer Exposition)

Symptome und Zeichen

- Muko/kutane Vesikel (Cave: 30-40% mit SEM, ZNS haben keine Hautläsionen)
- Fokal neurologische Zeichen, Krampfanfälle
- Temperaturinstabilität (60% ohne Fieber oder Hypothermie)
- Konjunktivitis mit exzessiver Diaphoresis, Blepharospasmus
- LOS, ARDS, Lethargie, Apnoen, akutes Abdomen, Hepatosplenomegalie, Aszites
- Erhöhte Transaminasen, Gerinnungsstörung, akutes Leberversagen
- Radiologisch progressive bilaterale diffuse Pneumonie
- Liquorpleozytose (v.a. monozytär)

Diagnostik

Abstriche (HSV-PCR) separat von:

- Konjunktiven (beide Augen)
- Oropharynx mit Nasopharynx
- Anorektal
- Umbilikal
- Hautläsionen (Vesikel vorher eröffnen)

DAUER RESULTAT: Bestimmung im Haus Mo und Do 8:00Uhr, Resultat gleichentags am Nachmittag

Blut

- EDTA : HSV- PCR (ca. 1ml= 500ul Plasma Mindestmenge)
 - *DAUER RESULTAT: 3- 4 Tage (Labormedizin Uni Basel)*
- Chemie: ALAT
- Hämatologie: HG2
- Gerinnung

Liquor (CSF)

- HSV-PCR
- Zellzahl
- Chemie

(Bei ZNS- Beteiligung 2. LP zum Nachweis einer negativen PCR im Verlauf unter Therapie notwendig, spätestens T20/21)

Bildgebung

- Bei ZNS Erkrankung (cUS, cMRI)

Ophthalmologie

- Im Verlauf bei ZNS Erkrankung, V.a. congenitale HSV- Infektion

Therapie

Asymptomatisches High risk* NG nach HSV Exposition	<ul style="list-style-type: none"> • ACV** 20mg/kg iv TDS für 10d
HSV Infektion SEM- Erkrankung Disseminierte Erkrankung ZNS- Erkrankung + Disseminierte Erkrankung mit ZNS- Beteiligung	<ul style="list-style-type: none"> • ACV** 20mg/kg iv TDS für 10d • ACV** 20mg/kg iv TDS für 14d • ACV** 20mg/kg iv TDS für 21d • ACV*° 20mg/kg iv TDS für 21d • Im Anschluss ACV*^{>} 300mg/m² po TDS für 6mon

* **High risk** siehe Tabelle 1

** Aciclovir, unter Therapie **Blutbild** 2x /Woche

** Aciclovir bis HSV PCR im CSF negativ, **2. LP am T21**, dann wöchentlich wiederholen bis negativ

*[>] unter suppressiver Therapie **ANC- Kontrolle** alle 2 Wo für 1. Monat, dann monatlich

Bei symptomatischen Neugeborenen Einleitung einer sofortigen Diagnostik und Therapie

Management asymptomatischer NG mit peripartaler HSV-Exposition
A: positive maternale HSV-Anamnese

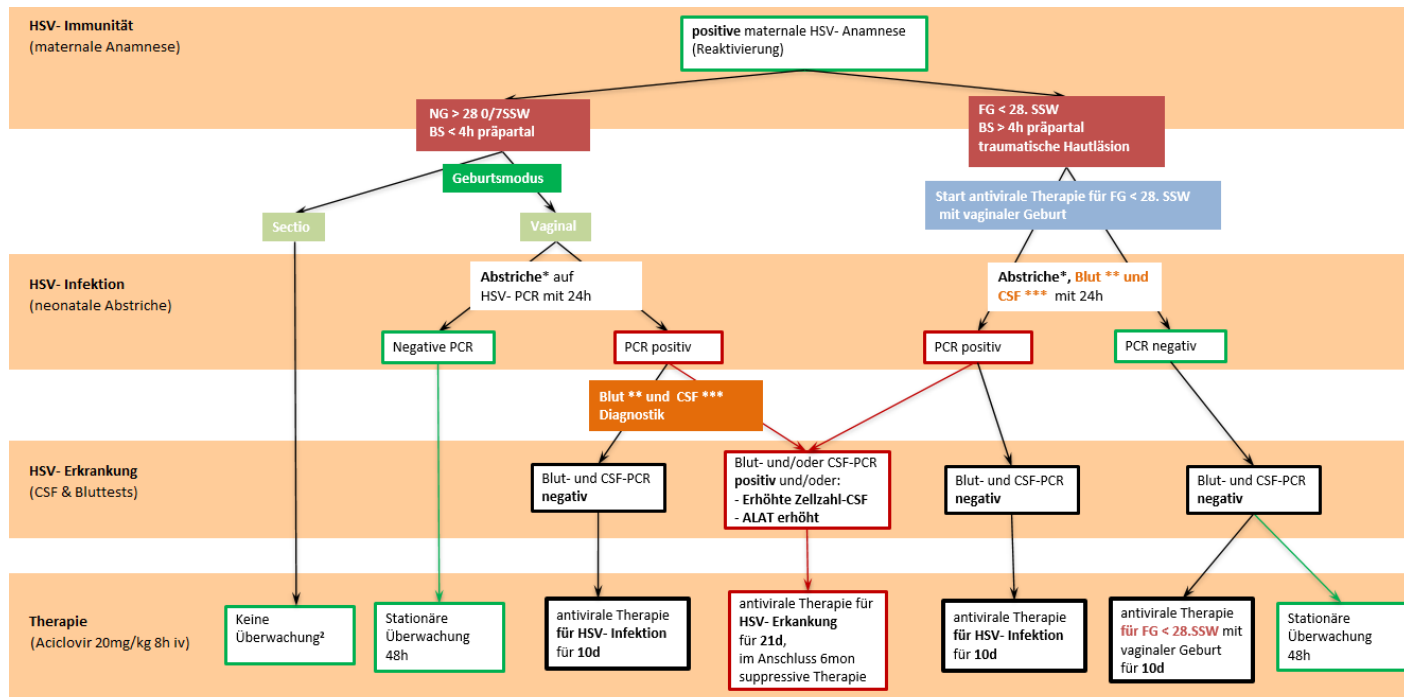


Fig. 7a Postnatales Management für asymptomatische Neugeborene mit peripartaler HSV- Exposition und positiver maternaler Anamnese
* **Abstriche**: konjunktival, nasopharyngeal/oropharyngeal, anorectal, umbilical mit 24h postpartal
** **Blut- Diagnostik**: HSV- PCR, ALAT, Gerinnung, HGII; *****CSF-Diagnostik**: PCR, Zellzahl, Zelldiff, Chemie
²**Instruktion** Kindseltern für Symptome für 6 Wochen postpartal

Management asymptomatischer NG mit peripartaler HSV-Exposition
B: negative/unbekannte maternale HSV-Anamnese

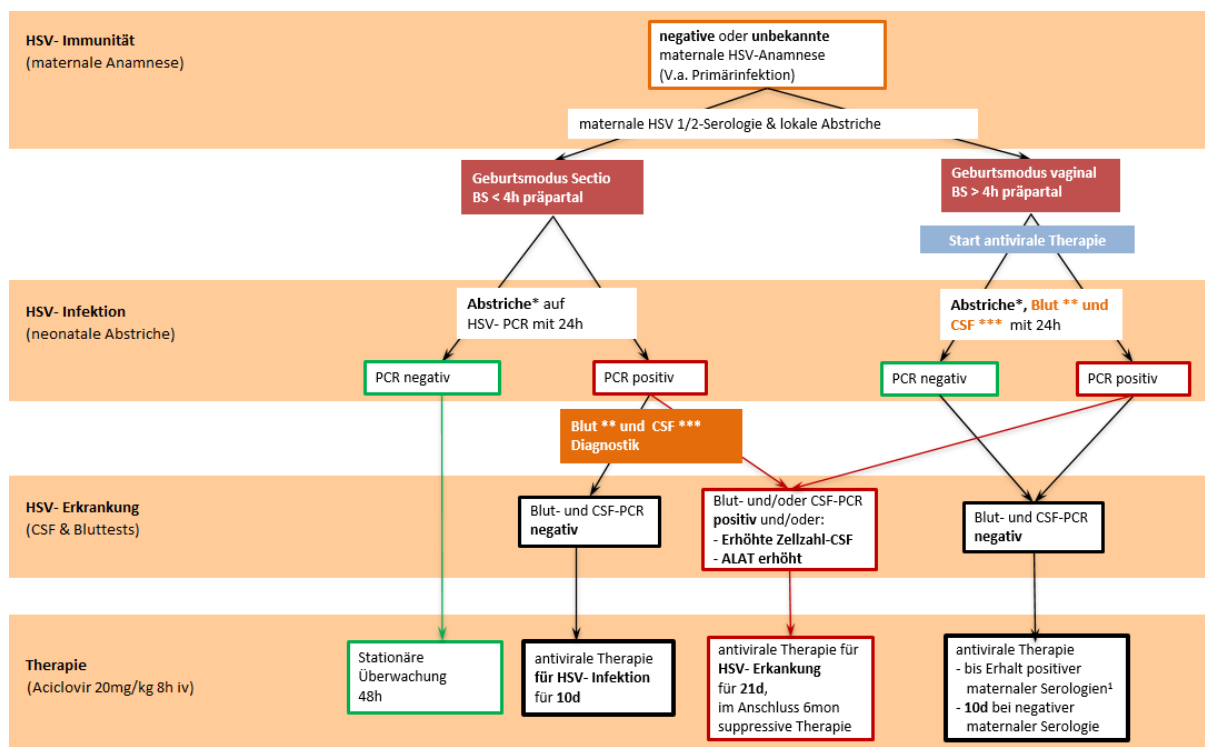


Fig. 7b Postnatales Management für asymptomatische Neugeborene mit peripartaler HSV- Exposition (z.B. Läsionen)
* **Abstriche**: konjunktival, nasopharyngeal/oropharyngeal, anorectal, umbilical mit 24h postpartal
** **Blut- Diagnostik**: HSV- PCR, ALAT, Gerinnung, HGII; *****CSF-Diagnostik**: PCR, Zellzahl, Zelldiff, Chemie
²**Instruktion** Kindseltern für Symptome für 6 Wochen postpartal

Management asymptomatischer NG mit postnataler HSV-Exposition

1. Anamnese Kindsmutter inklusive serologische Status.
2. Abklärung siehe **Fig. 2** frühestens **12h** nach Exposition in Anbetracht der Inkubationszeit bei asymptomatischen Neugeborenen
3. Bei **symptomatischen** Neugeborenen Einleiten einer sofortigen Diagnostik (Blut- und CSF- PCR, BB, ALAT) und Therapie inklusive ophthalmologische und neuroradiologische Untersuchung (SUS/ MRI).

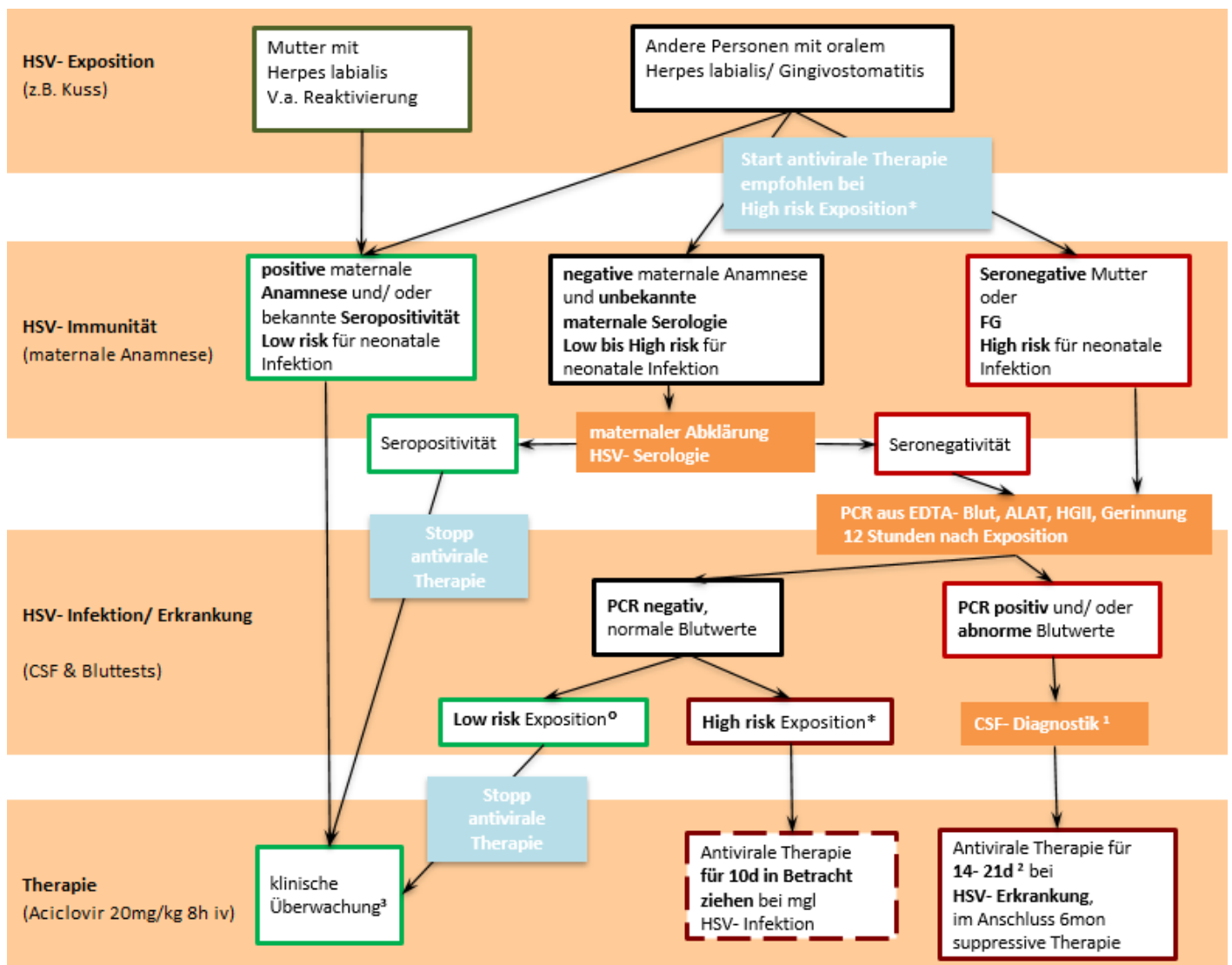


Fig. 2 Management für asymptomatische Neugeborene nach postnataler HSV- Exposition

* **High risk Exposition:** Primärinfektion, wiederholte Kontakt, direkter Kontakt mit Schleimhäuten oder nicht intakter Haut

^o **Low risk Exposition:** V.a. Reaktivierung, einmaliger direkter Kontakt mit intakter Haut

¹ **CSF- Diagnostik:** Zellzahl, Zelldiff, Chemie, HSV- PCR

² Siehe Einteilung Tabelle Therapie

³ **Klinische Überwachung= Austritt möglich mit Aufklärung der Eltern:** umgehend Vorstellung bei AZ- Reduktion oder Auftreten von Hautläsionen

Quellen

1. Whitley et al. A controlled trial comparing vidarabine with acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection.
2. Brock et al. Frequency of asymptomatic shedding of herpes simplex virus in women with genital herpes. JAMA 1990
3. Palasanthiran et al. Management of Perinatal Infections. Australasian Society for Infectious diseases 2014
4. Brown et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. JAMA 2003
5. Swetha G Pinninti et al Management of neonatal herpes simplex virus infection and exposure; Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014
6. Money et al. No. 208- Guidelines for the Management of Herpes Simplex Virus in Pregnancy, J Obstet Gynaecol Can 2017
7. Hollier et al. Management of Genital Herpes in Pregnancy. Clinical Management Guidelines for Obstetrician- Gynecologists. ACOG 2020
8. James et al. Mother-to-Child Transmission of Herpes Simplex Virus. J Pediatr Infectious Dis 2014
9. Pascual et al, Neonatal herpes simplex virus infections in Switzerland results of a 6-year national prospective surveillance study. Clin Microbiol Infect 2011
10. Brown et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. JAMA 2003
11. Whitley RJ et al. Changing presentation of herpes simplex virus infection in neonates. J Infect Dis 1988
12. Pittet et al. Postnatal Exposure to Herpes Simplex Virus. Pediatr Infect J 2020
13. Kimberlin, Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in management of neonatal herpes simplex virus infections. Pediatrics 2001

Änderungshistorie

Version/ Frei- gabe am	Grund der Änderung	Beschreibung der Änderung (Verantw.)