

Bijlage I Evidence-based literatuuronderzoek

Voor de richtlijn Herpes simplex virusinfectie heeft GGD Rivierland een knelpuntenanalyse uitgevoerd. Aan de hand hiervan zijn onderstaande uitgangsvragen geformuleerd. Een literatuuronderzoek is gedaan in Medline en in Embase.

1. Hoe groot is het risico op partnerbesmetting en wat is het effect van condoomgebruik (bij asymptomatische en symptomatische partners)?

Samenvatting onderzoek

Condoomgebruik gaat gepaard met een verminderde transmissie van genitale herpes. (Corey 2002) In een studie met 528 monogame HSV-2-discordante paren, werden 32 personen (5.9%) besmet met HSV-2 tijdens de studieperiode. De besmettingskans was ongeveer 6 maal hoger voor vrouwen dan voor mannen, 8.9 vs 1.5 per 10.000 seksuele activiteiten. In deze studie was condoomgebruik gedurende tenminste 25% van de seksuele activiteiten geassocieerd met een lagere kans op HSV-2-besmetting in vatbare vrouwen (adjusted hazard ratio 0.085), maar niet in mannen. (Wald, 2001) Een tweede studie met 1843 deelnemers rapporteerde 118 nieuwe HSV-2-infecties. Deelnemers met meer frequent condoomgebruik hadden een lager risico op besmetting met HSV-2 dan die met lagere frequentie condoomgebruik, zowel voor mannen als voor vrouwen. (Wald, 2005) In deze studie trad ook in 2.9% (n=19) besmetting op met HSV-1. Er was geen statistisch significante associatie van condoomgebruik met HSV-1-infectie. Hoewel HSV-transmissie met condoomgebruik niet uitgesloten is wegens shedding van het virus op onbedekte slijmvliezen, wordt consistent condoomgebruik, ook in de asymptomatische fase, toch geadviseerd.

Literatuur

- Corey L. Challenges in genital Herpes simplex virus management. J Infect Dis. 2002 Oct 15;186 Suppl 1:S29-33.
- Wald A et al. Effect of condoms on reducing the transmission of Herpes simplex virus type 2 from men to women. JAMA juni 2001;Vol. 285: 3100-3106.
- Wald A, Langenberg AG, Krantz E, Douglas JM Jr, Handsfield HH, DiCarlo RP, Adimora AA, Izu AE, Morrow RA, Corey L. The relationship between condom use and Herpes simplex virus acquisition. Ann Intern Med. 2005 Nov 15;143(10):707-13.

2. Hoe vaak is/zijn de (losse) partner(s) van de patiënt besmet?

Samenvatting onderzoek

Op basis van seroprevalentiestudies kan op basis van geslacht, leeftijd, etniciteit en seksuele gewoonten een inschatting worden gemaakt van de seroprevalentie van HSV-2 en dus de kans dat een losse partner besmet is met HSV-2. Zo toont een recente seroprevalentiestudie onder de inwoners van Amsterdam een seroprevalentie voor HSV-2 van 22 %. (Kramer, 2008) Personen afkomstig uit Suriname of van de Antillen vertoonden de hoogste seroprevalentie, die toenam met de leeftijd. Een soa in de voorgeschiedenis en het hebben van meer seksuele partners in het verleden verhoogt het risico op HSV-2-infectie. Op basis van deze studie kan echter alleen een inschatting worden gemaakt over hoe vaak een partner besmet is met HSV-2 en niet over herpes genitalis door HSV-1, wat steeds frequenter voorkomt.

De vraag hoe vaak een vaste partner besmet is, is niet eenvoudig te beantwoorden. De risicofactoren voor HSV-2-infectie zijn zowel biologisch van aard (leeftijd, geslacht, ras) als bepaald door gedragsfactoren (aantal seksuele partners, seksuele frequentie, condoomgebruik). In een studie waarin één partner een genitale HSV-2-infectie had en de ander niet, was de jaarlijkse transmissiekans 10%. (Mertz, 1992) Transmissie van HSV kan zeer kort optreden na het begin van een nieuwe seksuele relatie. In een prospectieve studie

van 199 patiënten met primaire genitale herpes, was de mediane duur van de seksuele relatie 3,5 maanden (range 1,5 tot 10 maanden) en het mediaan aantal seksuele activiteiten 40. (Wald, 2006) De mate van virale uitscheiding hangt af van de duur na primaire infectie met hogere uitscheiding in de eerste 3 maanden (Koelle, 1992) en van het type HSV, waarbij HSV-2 vaker leidt tot (asymptomatische) reactivaties dan HSV-1 (Lafferty 2000; Engelberg, 2003), waarmee het risico op genitale HSV-1-transmissie mogelijk lager ligt. Daarnaast is het transmissierisico groter van man naar vrouw dan andersom. (Mertz, 1992)

Literatuur

- Engelberg R, Carrell D, Krantz E, Corey L, Wald A. Natural history of genital Herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis.* 2003 Feb;30(2):174-7.
- Koelle DM, Benedetti J, Langenberg A, Corey L. Asymptomatic reactivation of Herpes simplex virus in women after the first episode of genital herpes. *Ann Intern Med.* 1992 Mar 15;116(6):433-7.
- Kramer MA, Uitenbroek DG, Ujcic-Voortman JK, Pfrommer C, Spaargaren J, Coutinho RA, Dukers-Muijers NH. Ethnic differences in HSV1 and HSV2 seroprevalence in Amsterdam, the Netherlands. *Euro Surveill.* 2008 Jun 12;13(24).
- Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention. *J Infect Dis.* 2000 Apr;181(4):1454-7.
- Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, Selke SA, Corey L. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med.* 1992 Feb 1;116(3):197-202
- Wald A, Krantz E, Selke S, Lairson E, Morrow RA, Zeh J. Knowledge of partners' genital herpes protects against herpes simplex virus type 2 acquisition. *J Infect Dis.* 2006 Jul 1;194(1):42-52.

3. Tot welke leeftijd kan postnataal verworven infectie met herpessimplexvirus een probleem zijn (neonatale herpes geven)?

Samenvatting onderzoek

Postnataal verworven neonatale herpes is zeldzaam en het is relatief moeilijk om transmissie via het geboortekanaal zonder zichtbare laesies uit te sluiten. Er zijn dan ook geen harde data over tot welke leeftijd een postnataal verworven infectie met herpessimplexvirus tot het klinisch ernstige beeld van neonatale herpes kan leiden. Casusrapporten over postnataal verworven neonatale herpes beschrijven over het algemeen transmissie binnen de eerste week na geboorte. (Yeager, 1983; Dunkle, 1979; Sullivan 1983; Douglas, 1983; Zuckermann, 2009) De klinische verschijnselen kunnen tot 3 à 4 weken na de geboorte optreden. Uitgezonderd is een casusrapport betreffende een fataal verlopende neonatale herpesinfectie met symptomen vanaf levensweek 6. (Francis, 1975)

Literatuur

- Douglas J, Schmidt O, Corey L. Acquisition of neonatal HSV-1 infection from a paternal source contact. *J Pediatr* 1983;103:908-910.
- Dunkle LM, Schmidt RR, O'Connor DM. Neonatal Herpes simplex infection possibly acquired via maternal breast milk. *Pediatrics* 1979;63:250.
- Francis DP, Herrmann KL, MacMahon JR, Chavigny KH, Sanderlin KC. Nosocomial and maternally acquired herpes virus hominis infections. A report of four fatal cases in neonates. *Am J Dis Child* 1975;129(8):889-893.
- Zuckermann AJ, Banatvala JE, Schoub B, Griffiths P, Mortimer P. Principles and Practice of Clinical Virology, 6th edition. 2009, Chapter Herpes simplex virus type 1 and 2, Neonatal herpes 124.
- Sullivan-Bolyai JZ, Fife KH, Jacobs RF, Miller Z, Corey L. Disseminated neonatal Herpes simplex virus type 1 from a maternal breast lesion. *Pediatrics*; 1983;455-457.
- Yeager AS, Ashley RL, Corey L. Transmission of Herpes simplex virus from father to neonate. *J Pediatr* 1983;103:905-907.

4. Heeft het zin om kinderen of leidsters met actieve herpeslaesies te weren van een kinderdagverblijf?

Literatuur/ overwegingen

Wering van personen met herpes labialis is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol. Voortvloeiend uit de risicogroepen voor het verwerven van een ernstig verloopende herpes simplexvirusinfectie, wordt over het algemeen aangeraden maatregelen te treffen bij verzorgend personeel met actieve herpes labialis en werkzaam met neonaten (tot de leeftijd van 1 maand) of immuno-incompetenten. (Fields, 2007; American, 2006) Maatregelen betreffen het dragen van een mondkapje bij verzorgende werkzaamheden, naast het in acht nemen van goede handhygiëne.

De Nederlandse Werkgroep Infectie Preventie (WIP) raadt aan personeel werkzaam in de directe patiëntenzorg met een zeldzame actieve herpetische laesie aan de vinger (fijt, 'herpetic whitlow') een werkverbod op te leggen. (Daha, 1997) Hoewel er geen vergelijkende studies zijn verricht over transmissie bij fijt, wordt door sommige experts aangenomen dat het dragen van handschoenen mogelijk niet voldoende zou zijn om transmissie te voorkomen en wordt verzorging van neonaten (en immuno-incompetenten) door personeel met fijt afgeraden. (Fields, 2007; American, 2006)

Aangezien oudere, immunocompetente kinderen in principe geen risico meer hebben op het ontwikkelen van een ernstige neonatale herpesinfectie, zijn maatregelen voor personeel werkend met oudere kinderen (leidsters kinderdagverblijf, etc.) niet nodig.

Er zijn geen aanwijzingen dat personeelsleden met een herpes genitalis een besmettingsrisico vormen voor de patiënt bij handhaving van normale hygiëne.

Literatuur

- American Academy of Pediatrics. Herpes simplex. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. 370.
- Daha, T. Herpes Simplex Virus. Tijdschrift Hygiëne en Infectiepreventie 1997;4:144, www.wip.nl/ThipDocs/herpes_simplex_virus.htm.
- Fields' virology, Knipe DM, Griffin DE, Lamb RA, Straus SE, Howley PM, Martin MA, Roizman B. 2007 Fifth Edition, Volume 2, Chapter 67, Herpes simplex viruses; 2501.

5. Welke factoren lokken recidieven uit (hormonale schommelingen, vermoeidheid, immuunsysteem)?

Samenvatting onderzoek

Waarschijnlijk spelen vele factoren een rol bij de reactivatie van herpesvirus. Virale factoren spelen hierbij vermoedelijk een rol, omdat na een primaire orale infectie HSV-1 vaker orale recidieven geeft dan HSV-2 en na een genitale infectie HSV-2 vaker genitale recidieven geeft dan HSV-1. (Lafferty, 1987) Daarnaast is cellulaire immuniteit relevant om het virus te beperken qua frequentie en ernst van reactivaties. Immuno-incompetente patiënten, zoals patiënten met hiv of patiënten met chemotherapie voor maligniteiten, hebben daardoor frequentere en ernstiger reactivaties dan immunocompetente patiënten.

Lokale (micro-)traumata konden orale/labiale herpes induceren in proefdiermodellen. (Hedner, 1993; Hill, 1978) In diermodellen en in experimentele studies bij mensen kon UV-licht het reactivatieproces uitlokken. (Wheeler, 1975; Spruance, 1985) Daarnaast lijkt zonnebrandcrème een beschermend effect te hebben. (Worall, 2005) In proefdierstudies en in sommige studies bij mensen waren psychologische stressoren ook geassocieerd met het optreden van reactivaties. (Padgett, 1998) In een andere studie bij mensen met recidiverende herpes keratitis kon geen verband met psychosociale stress worden gevonden. (Herpetic, 2000) Vermoedelijk zorgt 'recall bias' ervoor dat mensen zich stressoren selectief herinneren

en dat registratie achteraf onbetrouwbaar is. Dat maakt de interpretatie van deze studies lastig.

Studies naar een relatie met de menstruele cyclus of het gebruik van orale anticonceptiva leveren eveneens tegenstrijdige resultaten op. Er is geen relatie aangetoond met genitale HSV-2 shedding. (McClelland, 2002; Mostad, 2000) Daarentegen lijken vrouwen in de tweede helft van de menstruele cyclus vaker (al dan niet UV-geïnduceerde) herpes labialis te hebben. (Spruance 1995; Segal, 1974)

Literatuur

- Hedner E, Vahlne A, Bergström T, Hirsch JM. Recrudescence of Herpes simplex virus type 1 in latently infected rats after trauma to oral tissues. *J Oral Pathol Med.* 1993 May;22(5):214-20.
- Herpetic Eye Disease Study Group. Psychological stress and other potential triggers for recurrences of herpes simplex virus eye infections. *Arch Ophthalmol.* 2000 Dec;118(12):1617-25.
- Hill TJ, Blyth WA, Harbour DA. Trauma to the skin causes recurrence of herpes simplex in the mouse. *J Gen Virol.* 1978 Apr;39(1):21-8.
- Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, Critchlow C, Corey L. Recurrences after oral and genital Herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med.* 1987 Jun 4;316(23):1444-9.
- McClelland RS, Wang CC, Richardson BA, Corey L, Ashley RL, Mandaliya K, Ndinya-Achola J, Bwayo JJ, Kreiss JK. A prospective study of hormonal contraceptive use and cervical shedding of Herpes simplex virus in human immunodeficiency virus type 1-seropositive women. *J Infect Dis.* 2002 Jun 15;185(12):1822-5.
- Mostad SB, Kreiss JK, Ryncarz A, Chohan B, Mandaliya K, Ndinya-Achola J, Bwayo JJ, Corey L. Cervical shedding of Herpes simplex virus and cytomegalovirus throughout the menstrual cycle in women infected with human immunodeficiency virus type 1. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Oct;183(4):948-55.
- Padgett DA, Sheridan JF, Dorne J, Berntson GG, Candelora J, Glaser R. Social stress and the reactivation of latent Herpes simplex virus type 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Jun 9;95(12):7231-5. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 Sep 29;95(20):12070.
- Segal AL, Katcher AH, Brightman VJ, Miller MF. Recurrent herpes labialis, recurrent aphthous ulcers, and the menstrual cycle. *J Dent Res.* 1974 Jul-Aug;53(4):797-803.
- Spruance SL. Pathogenesis of Herpes simplex labialis: experimental induction of lesions with UV light. *J Clin Microbiol.* 1985 Sep;22(3):366-8.
- Spruance SL, Kriesel JD, Evans TG, McKeough MB. Susceptibility to herpes labialis following multiple experimental exposures to ultraviolet radiation. *Antiviral Res.* 1995 Sep;28(1):57-67.
- Wheeler CE Jr. Pathogenesis of recurrent Herpes simplex infections. *J Invest Dermatol.* 1975 Oct;65(4):341-6.
- Worrall G. Herpes labialis. *Clin Evid.* 2005 Dec;(14):2050-7.

6. Wat is de gevoeligheid van diagnostiek naar herpes simplex virus met behulp van PCR en hoe moet het monster worden ingestuurd?

Samenvatting onderzoek

PCR is de meest gevoelige methode om een primaire infectie met of reactivatie van HSV-1 en HSV-2 aan te tonen. Vergeleken met viruskweek is de sensitiviteit, afhankelijk van de gebruikte PCR-techniek en het stadium van de infectie, aanzienlijk hoger. (Bruisten, 2001; Namvar, 2005; Ramaswamy, 2004) De meeste PCR-methoden kunnen onderscheid maken tussen HSV-1 en HSV-2. Uitvoering van een PCR duurt in de praktijk 1 dag.

Materialen die geschikt zijn voor PCR en kweek zijn onder andere uitstrijken van de blaasjesbodem, blaasjesvocht en uitstrijken van cervix of urethra. Materialen die alleen geschikt zijn voor PCR zijn liquor (bij encefalitis), serum en plasma (gedissemineerde

herpes simplexvirusinfectie). Voor kweek moeten wattenstokken geplaatst worden in een virustransportmedium. Voor PCR kunnen zowel droge wattenstokken als wattenstokken in een virustransportmedium worden gebruikt.

Een sneltest door middel van immunofluorescentie op de uitstrijk van een blaasjesbodem kan binnen enkele uren een antwoord bieden. De specificiteit is goed, maar de gevoeligheid is lager dan die van PCR. (Bez03) Microscopie van materiaal na kleuring zoals bij de Tzanck-test (een direct preparaat voor het microscopisch aantonen van multinucleaire reuscellen als teken van virale infectie) is een snelle methode, maar heeft een matige sensitiviteit en de test is niet HSV-specifiek. (Ozcan, 2007)

Literatuur

- Bezold GL. Detection of cutaneous Herpes simplex virus infections by immunofluorescence vs. PCR. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 17[4], Jul. 0926-9959 2003.
- Bruisten SM, Cairo I, Fennema H, Pijl A, Buimer M, Peerbooms PG, et al. Diagnosing genital ulcer disease in a clinic for sexually transmitted diseases in Amsterdam, The Netherlands. *Journal of Clinical Microbiology* 39[2], 601-605. 0095-1137 2001.
- Namvar L, Olofsson S, Bergstrom T, Lindh M, Namvar L, Olofsson S, et al. Detection and typing of Herpes simplex virus (HSV) in mucocutaneous samples by TaqMan PCR targeting a gB segment homologous for HSV types 1 and 2. *Journal of Clinical Microbiology* 43[5], 2058-2064. 0095-1137 2005.
- Ozcan AS. Comparison of the Tzanck test and polymerase chain reaction in the diagnosis of cutaneous Herpes simplex and varicella zoster virus infections. *International Journal of Dermatology* 46[11], Nov. 0011-9059 2007.
- Ramaswamy M, McDonald C, Smith M, Thomas D, Maxwell S, Tenant-Flowers M, Geretti AM. Diagnosis of genital herpes by real time PCR in routine clinical practice. *Sex Transm Infect.* 2004 Oct;80(5):406-10.