



# Herpes simplexvirusinfecties Richtlijn



koortslip

herpes labialis

herpes genitalis

## Samenvatting

**Verwekker:** humaan herpesvirus (HHV)

**Besmettingsweg:** binnendringing via slijmvliezen van orofarynx, genitaliën of conjunctiva

**Incubatietijd:** 2-12 dagen (meestal 4 dagen)

**Besmettelijke periode:** tijdens primaire HSV-1 en HSV-2-infecties en reactivaties meerdere malen per jaar: levenslang

**Maatregelen:** partnerwaarschuwing bij herpes genitalis

**Symptomen:** herpes labialis: vaak asymptomatisch. Pijnlijke vesiculaire laesies van de orale mucosa, koorts, malaise. Herpes genitalis: vaak asymptomatisch. Koorts, malaise, spierpijn, urethritislachten

## Versiebeheer

Vastgesteld LOI-seksuele gezondheid: januari 2020

Wijzigingen:

- Juli 2019: de richtlijn is begin 2019 aangepast naar de laatste versie van de [Multidisciplinaire Richtlijn soa's](#) (februari 2019). Deze update is goed bevonden door de redactieraad seksuele gezondheid op 28 februari 2019 en vervolgens online gepubliceerd in juli 2019. (Vaststelling door LOI-seksuele gezondheid volgde op 28 januari 2020.)
- Juni 2015: In paragraaf 'Verhoogde kans op ernstig beloop' staan de risicogroepen voor een ernstig beloop genoemd, hieraan toegevoegd zijn patiënten met constitutioneel eczeem.
- November 2013: De richtlijn is aangepast aan de Multidisciplinaire Richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen (soa) voor de 2e lijn, versie 2013, van de Nederlandse Vereniging Dermatologie en Venereologie. Hierdoor staat er mogelijk meer informatie in de richtlijn dan strikt noodzakelijk voor gebruik in de openbare gezondheidszorg.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

Herpes simplexvirussen zijn dubbelstrengs DNA-virussen behorend tot de familie van de herpesvirussen. De officiële benaming van herpesvirussen die infecties veroorzaken bij de mens is humaan herpesvirus (HHV), waarbij elk type een nummer heeft gekregen.

Bekende ziektebeelden zijn:

- herpes labialis (koortslip) door herpes simplexvirus type 1 (HSV-1, officieel HHV-1);
- herpes genitalis door zowel HSV-1 als HSV-2 (HHV-2);
- [waterpokken en gordelroos](#) door het varicella zostervirus (VZV, HHV-3);
- [mononucleosis infectiosa](#) door het Epstein-Barrvirus (EBV, HHV-4);

- [cytomegalovirus](#) (CMV, HHV-5);
- [zesde ziekte](#) (HHV-6);
- Kaposi sarcoom (HHV-8).

De herpes simplexvirussen type 1 en type 2 zijn nauw aan elkaar verwant en vertonen dezelfde genoomstructuur (Pellet, 2013).

## Pathogenese

HSV dringt de slijmvliezen binnen van de orofarynx, genitaliën of conjunctiva en verspreidt zich van hieruit langs de perifere zenuwen naar de sensibele of autonome ganglia waar het virus latent verblijft. Bij een HSV-1-infectie betreft dit meestal een infectie van het ganglion van de nervus trigeminus. Bij een genitale HSV-2-infectie houdt het virus zich op in de sacrale ganglia (Tata, 2010). Tijdens een primaire infectie met HSV worden humorale en cellulaire afweer opgebouwd. Echter, dit voorkomt reactivatie niet, doordat het virus zich verspreidt via zenuwcellen die slecht toegankelijk zijn voor het immuunsysteem. Van hieruit vindt periodiek en kortdurend een (sub)klinische of (a)symptomatische reactivatie plaats met virusuitscheiding langs de zenuw naar de huid of slijmvliezen in het verzorgingsgebied (Corey, 2007). De frequentie van recidieven wisselt sterk, afhankelijk van het virustype en de lokalisatie.

Het is niet exact duidelijk waardoor het virus kan reactiveren. Cellulaire immuniteit is relevant om reactivaties van het virus te beperken in frequentie en ernst. Ook lijken ondermeer uv-licht en (lokale) traumata, menstruatie, koorts en immunosuppressie het reactivatieproces te kunnen uitlokken. HSV-1 geeft vaker orale recidieven dan HSV-2, en na een genitale infectie geeft HSV-2 vaker recidieven dan HSV-1.

HSV-infecties kunnen worden onderverdeeld in eerste-episode-infecties (te onderscheiden in primaire en niet-primaire infecties) en recidieven (reactivaties) (Drake 2000). Men spreekt van een primaire of primo-infectie wanneer er sprake is van een HSV-1 of -2-infectie bij een HSV (zowel -1 als -2)-seronegatieve patiënt. Als er voor de eerste keer sprake is van een infectie met een specifiek HSV-type spreekt men over een eerste-episode-HSV-1 of HSV-2-infectie. Een eerste HSV-2-infectie bij een patiënt met reeds aanwezige HSV-1-specifieke antistoffen wordt dus een niet-primaire HSV, eerste HSV-2-episode genoemd. Ook hier betreft het een contactinfectie, in dit geval met de huid of slijmvliezen van de anogenitale regio. Op de plaats van de primaire infectie ontstaat een blaasje, dat na een ulceratief stadium uiteindelijk indroogt met korstvorming. Primaire infecties verlopen in ongeveer de helft van de gevallen symptomeloos. Tenslotte is een re-infectie een infectie met eenzelfde HSV-type waartegen reeds antilichamen bestonden. Een re-infectie is dus niet hetzelfde als een reactivatie.

## Incubatieperiode

2 tot 12 dagen (meestal 4 dagen)

## Ziekteverschijnselen

De herpes simplexvirussen type 1 en type 2 vertonen de volgende ziekteverschijnselen.

### Herpes labialis (koortslip)

Een eerste episode herpes labialis vindt meestal plaats op de kleuterleeftijd en kan zich uiten als pijnlijke vesiculaire laesies van de orale mucosa (gingivo-stomatitis), eventueel gepaard gaand met systemische symptomen (koorts, malaise). De laesies genezen over het algemeen binnen 1- 2 weken. In het merendeel van de gevallen verloopt een eerste episode herpes labialis echter asymptomatisch.

Een recidief herpes labialis verloopt milder dan een eerste episode herpes labialis en blijft meestal beperkt tot de lippen (koortslip) zonder de mucocutane overgang te passeren, tenzij er sprake is van een gestoorde afweer. In het algemeen zijn recidieven te verwachten op plaatsen nabij de plek waar de eerste-episode-infectie zich heeft geuit (bijvoorbeeld herpes keratitis of herpetische fijt). Systemische symptomen komen bij een recidief van herpes labialis over het algemeen niet voor.

De blaasjes doorlopen verschillende stadia. Een blaasje kan spontaan opengaan, of door krabben en zo het aspect van een ulcus aannemen. Als de blaasinhoud daarna opdroogt treedt het crusteuze stadium in, waarin weinig tot geen infectieus virus meer wordt uitgescheiden. Daarna geneest de laesie doorgaans restloos. De totale duur kan variëren van 3 tot 7 dagen.

Bij het opnemen van de anamnese zal men zeker vragen of de patiënt deze (vroeg) symptomen herkent van een eerdere gelegenheid.

## **Herpes genitalis**

De aard en ernst van de ziekteverschijnselen worden bepaald door gastheerspecifieke factoren zoals lokalisatie, vroegere niet-genitale HSV-infectie, geslacht, immunestatus van de persoon en of er sprake is van een primo-infectie (meestal heftiger verloop) of een recidief. Er is geen verschil in ziekteverschijnselen tussen herpes genitalis door HSV-1 en HSV-2 (Holmes, 2008).

Volgens de literatuur is slechts 37% van de nieuwe (primaire infectie) HSV-2-infecties symptomatisch, voor HSV-1 ligt dit rond 67%. De rest van de infecties en dus de meerderheid van de genitale herpesinfecties, verloopt asymptomatisch of wordt niet als zodanig herkend. Bij mannen zijn de infecties vaker asymptomatisch dan bij vrouwen (Drake, 2000; Langenberg, 1999). Bij een symptomatische primo-infectie heeft 40% van de mannen en 70% van de vrouwen een prodromale fase, bestaande uit koorts, malaise en spierpijn (Holmes, 2008). Hierna volgen *bij vrouwen* klachten als pijn, jeuk, dysurie, vaginale afscheiding en regionale lymfadenopathie. *Bij mannen* komen ook urethritisklachten voor en kan de mictie zodanig pijnlijk verlopen dat urineretentie optreedt. Zes tot 7 dagen na de eerste symptomen volgen de huid- en slijmvliesafwijkingen met soms ontwikkeling van de karakteristieke, met helder vocht gevulde blaasjes. De laesies duren bij een primo-infectie 7-28 dagen en genezen zonder littekens. Men dient rekening te houden met atypische laesies, die zich presenteren als fissuren, furunkels, plaatselijke erytheem, lineaire ulceraties of excoriaties. Verder kan een herpetische proctitis ontstaan, met anorectale pijn, obstipatie en ulcererende herpetiforme laesies.

Bij mannen zijn de laesies voornamelijk gelegen op de schacht van de penis (met uitzondering van de anorectale herpes), bij vrouwen zijn de laesies verspreid over de hele vulva en het perineum (Wald, 2001). Minder bekend is dat bij vrouwen ook de cervix uteri vaak betrokken is bij een primo-infectie (Soa bestrijding, 1998). Dit kan zeer pijnlijk zijn, waardoor een onderzoek van de cervix in speculo niet goed mogelijk is en de diagnose gemist wordt. Primaire infecties bij zwangeren kunnen asymptomatisch verlopen; tweederde van de zwangeren, seropositief voor HSV-2, bleken geen ulceraties gehad te hebben (Westhoff, 2011).

HSV is in een veel uitgebreider gebied aantoonbaar dan alleen het gebied van de zichtbare laesies (Tata, 2010). De frequentie van de recidieven wisselt sterk, afhankelijk van het virustype en de lokalisatie. Het gemiddelde aantal recidieven is na een eerste episode 0.34 per maand voor HSV-2 en is 4 keer lager voor HSV-1 (Benedetti, 1994). Bij de meeste patiënten is er een afname in de tijd en in ernst, maar dit patroon is zeer variabel (Benedetti, 1999). Bij HSV-2 neemt het aantal recidieven af na het eerste jaar, maar blijft daarna vrij constant gedurende jaren (Phipps, 2011).

Complicaties van een genitale herpesinfectie treden vrijwel alleen op bij een primaire infectie met HSV-1 of HSV-2. Een voorbeeld is aseptische meningitis (nekstijfheid, hoofdpijn en fotofobie), die vaker bij HSV-2 dan bij HSV-1 voorkomt. Ook kan autonome disfunctie of myelitis transversa optreden. Symptomen van de autonome disfunctie kunnen zijn: hyperesthesie of anesthesie in de lumbale of sacrale regio en urine retentie (het syndroom van Elsberg) of obstipatie.

### **Neonatale herpes**

Neonatale HSV-1 en HSV-2 infectie kunnen milde tot zeer ernstige symptomen geven. Er zijn drie klinische verschijningsvormen van neonatale herpes te onderscheiden (James, 2015; Forsgren en Klapper, 2009).

- Bij de eerste vorm blijft de infectie beperkt tot de huid en de slijmvliezen van ogen en/of mond (in de Engelstalige literatuur Skin Eye Mouth (SEM) manifestatie genoemd). De gemiddelde incubatieduur is dan 7-12 dagen. Een lokale infectie heeft een veel betere prognose, maar kan gepaard gaan met oogschade. Neurologische schade kan later aan het licht komen (5-10%).
- De tweede verschijningsvorm van neonatale herpes met een gemiddelde incubatieduur van 2-6 weken betreft een infectie van het centraal zenuwstelsel met of zonder betrokkenheid van de huid/ slijmvliezen. Bij alleen symptomen van een infectie van het centraal zenuwstelsel is de mortaliteit >50%. Maar eenderde van de kinderen met centraal zenuwstelsel betrokkenheid heeft een normale ontwikkeling. HSV-2 infectie heeft een slechtere prognose dan HSV-1 besmetting.
- De derde klinische vorm met een incubatieduur van 4-11 dagen betreft een gegeneraliseerde infectie waarbij zowel huid, slijmvliezen, lever, bijnieren, longen als centraal zenuwstelsel aangetast zijn. De symptomen bij deze vorm zijn meestal algemene verschijnselen als koorts, sufheid, slecht drinken, braken en ademhalingsproblemen. In een later stadium kunnen verschijnselen optreden van acidose, shock, anemie, pneumonie, convulsies, hepatomegalie, encefalitis en meningitis. Bij een gegeneraliseerde infectie is de sterfte zonder antivirale therapie hoog (>80%) met fulminant leverfalen of multiorgaan falen en bestaat er een grote kans op restverschijnselen.

Slechts in ongeveer 50% van de gevallen van neonatale herpes zijn blaasjes aanwezig, zodat de diagnose vaak moeilijk te stellen is. Herkennen van de symptomen en snelle start van behandeling zijn van belang voor een goede uitkomst (Forsgren en Klapper, 2009).

Bij oudere kinderen en adolescenten verloopt een infectie met HSV veelal asymptomatisch. Bij genitale herpes verloopt de infectie vergelijkbaar als bij volwassenen.

### **Natuurlijke immuniteit**

Na een primaire infectie ontstaan antistoffen die wel beschermen tegen een re-infectie, maar recidieven niet kunnen voorkomen. HSV-1 en -2 induceren antistoffen die gedeeltelijk kruisbescherming bieden en de ernst van een eerste episode verminderen, maar ze hebben geen invloed op het aantal recidieven. De IgG-antistoffen en specifieke geheugen-T-cellen worden transplacentair overgedragen van moeder op kind. Het is echter onbekend welke mate van bescherming deze pasgeborenen bieden.

## Reservoir

De mens; er is geen tussengastheer.

## Besmettingsweg

Direct contact tussen (vers lichaamsvocht van) een persoon die virus uitscheidt en de mucosa van mond-keelholte, oog, genitaliën en anus of huid. Besmetting via de intacte huid verloopt niet efficiënt en vindt dan ook meestal plaats via (micro?)laesies.

Zo kan besmetting optreden door contact met speeksel of mondslijmvlies van de bron (o.a. via kussen) en via seksueel contact: genitogeen, anogeen of orogeen. Dit laatste verklaart hoe HSV-1 genitale herpes kan veroorzaken en HSV-2 labiale herpes.

Van moeder op kind kan besmetting op de volgende manieren geschieden: prenataal (5% is transplacentair), durante partu (via het geboortekanaal, 75-95% is ascenderend bij langdurig gebroken vliezen of tijdens de partus), of postnataal (Kimberlin, 2005). Ook kan neonatale herpes ontstaan via besmetting door iemand anders met een labiale herpesinfectie, bijvoorbeeld door knuffelen of zoenen van het kind ('kiss of death') (zie [Verhoogde kans op ernstig beloop](#)).

Infectie van de handen van medisch of verpleegkundig personeel via contact met een HSV-drager, kan leiden tot een fijt (bindweefselontsteking aan de binnenkant van een vingertop), ook wel 'herpetic whitlow' genoemd. Hierbij is er veelal sprake van een huidlaesie ten tijde van besmetting.

Aerogene en indirecte transmissie is niet gebruikelijk.

## Besmettelijke periode

Tijdens primaire HSV-1 en HSV-2-infecties, zowel symptomatisch als asymptomatisch, treedt er uitscheiding op van soms grote hoeveelheden virus. Hierna kunnen meerdere malen per jaar reactivaties optreden, zowel symptomatisch als asymptomatisch, waarbij opnieuw virus wordt uitgescheiden. Daarom wordt een geïnfecteerde persoon levenslang als potentieel besmettelijk beschouwd, ook zonder dat er symptomen zijn.

De besmettelijke periode is niet goed vast te stellen. Bij aanwezigheid van laesies is tot 10 dagen na ontstaan nog HSV aantoonbaar. Ook zonder aanwezigheid van laesies kunnen patiënten echter nog besmettelijk zijn door asymptomatische uitscheiding.

Bij asymptomatische HSV-1 of -2-seropositieven is virusuitscheiding gevonden in 2-8% van alle dagen, dus 7-28 dagen per jaar. Recente gegevens laten zien dat zich kortdurende perioden voordoen van (sub)klinische en asymptomatische reactivaties met 'viral shedding', zelfs tot 20% van alle dagen (Coreey, 2007).

Het aantal reactivaties is het grootst in het eerste jaar na de primaire infectie en hangt mede af van gastheerfactoren, omgevingsfactoren en van de locatie van de infectie en het type HSV (Wald, 2000).

## Besmettelijkheid

Herpesvirussen hebben een envelop en zijn hiermee gevoelig voor omgevingsfactoren, zoals temperatuur en uitdroging. Ze overleven niet lang in de omgeving, en worden vooral overgedragen via direct contact. Tijdens de primaire infectie worden grote hoeveelheden virus uitgescheiden. In een gesloten gemeenschap, zoals een kinderdagverblijf of school, kan primaire gingivostomatitis zeer besmettelijk zijn en leiden tot kleine uitbraken (Kuzushima, 1991; Schmitt, 1991).

De besmettelijkheid van *herpes labialis* het grootst als er actieve laesies aanwezig zijn, maar ook zonder laesies is er regelmatig virusuitscheiding (Douglas, 1970).

Ook bij *herpes genitalis* geldt dat de besmettelijkheid het grootst is vlak voor, tijdens en vlak na de symptomatische periode. De transmissiekans is hoger van mannen naar vrouwen dan andersom. De meerderheid van de besmettingen blijkt via asymptomatische dragers te gebeuren (Drake, 2000; Roest, 1999). De transmissie kans stijgt met de toename van onbeschermd seks.

Bij symptomatische patiënten is bij 70% HSV-2 aantoonbaar en 13% bij afwezigheid van laesies, dat betekent dat dus ook bij asymptomatische patiënten virusuitscheiding plaats kan vinden. HSV-virusdetectie is mogelijk tot 9 dagen bij patiënten met laesies en tot 4 dagen bij patiënten zonder laesies (Corey, 2004; Tronstein, 2011). De uitscheiding van HSV-2 wordt gekenmerkt door een snelle toe- en ook weer afname van virale load waarbij er een extreme variatie is in hoogte van virale load en de duur van verschillende episoden. Het netto effect is zeer frequente perioden van uitscheiding met hoge virale loads (Schiffer, 2011).

Bij monogame serodiscordante paren waarvan bekend was dat er één partner HSV-seropositief was, varieerde de transmissiekans van 12-30% per jaar (Drake, 2000; Roest 1999).

Het herpes simplexvirus wordt snel geïnactiveerd bij kamertemperatuur en in droge omstandigheden. Aerogene besmetting vindt dan ook niet plaats.

De kans op verticale transmissie tijdens de baring is het grootst (ongeveer 50%) tijdens een primaire genitale herpes bij de zwangere. Bij een recidief is de kans op verticale transmissie klein. Borstvoeding is mogelijk indien geen laesies in dermatomen van het borstgebied (thoracaal 2 t/m 6) aanwezig zijn en actieve laesies elders zijn afgeplakt/afgedekt (mondmasker) en goede handhygiëne wordt betracht.

## Diagnostiek

Zie ook [Diagnostisch Vademecum Herpesvirus 1, 2](#).

Een koortslip is een vrij karakteristiek beeld waarvan de diagnose doorgaans op klinische gronden gesteld wordt. Bij twijfel over het klinisch beeld kan microbiologische diagnostiek worden ingezet. Eerste episode herpetische gingivostomatitis kan lijken op gingivostomatitis door andere virussen, zoals enterovirus. Eerste episode genitale herpes en reactivaties van genitale herpes kunnen in combinatie met een goede (seksuele) anamnese ook op klinische gronden herkend worden, maar verwarring met andere (ulceratieve) soa's is mogelijk en dan is diagnostiek zinvol. Soms zijn er (recidiverende) atypische, rhagadiforme laesies en is HSV-diagnostiek zinvol om een diagnose te stellen. Ook voor subtypering van de verwekker, wat relevant kan zijn voor de counseling, is microbiologische diagnostiek zinvol (Holmes 2008; Langenberg, 1999).

## Microbiologische diagnostiek

Voor een evidence-based uitwerking, zie [bijlage 1](#).

De eerste keus voor het aantonen van het virus is de nucleïnezuuramplificatietest (NAAT). Met een swab kan langs de basis van de laesie of het vocht van een blaasje worden gegaan. Deze techniek wordt aanbevolen als diagnosticum bij genitale herpes en voor het onderzoek van liquor bij verdenking op HSV--meningitis (Patel, 2017). Hierbij bestaat in sommige laboratoria de mogelijkheid om een onderscheid te maken tussen type 1-- en type 2--herpesvirus. Bij afwezigheid van laesies sluit een negatieve NAAT een HSV--infectie niet uit, aangezien het virus zich intermitterend verspreidt. Bij een orgaan- of gegeneraliseerde herpesinfectie zoals hepatitis is een HSV--viraleloadbepaling in bloed aangewezen.

De viruskweek, voorheen beschouwd als de gouden standaard, is minder sensitief dan nucleïnezuurtechnieken en meer afhankelijk van transportomstandigheden en stadium van de laesie. Viruskweek wordt daarom in de routine achterwege gelaten (Wald, 2003). Bij patiënten met afweerstoornissen of ernstige therapieresistente recidieven kan het van belang zijn om resistentiebepalingen uit te voeren op geïsoleerde stammen die via de conventionele celkweken zijn verkregen of met sequentietechnieken op de geïsoleerde virale nucleïnezuren (Pinninti, 2012; Van der Beek, 2012). Doorgaans geeft de kweek na 1-3 dagen resultaat.

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 (bij 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 (overleg met lokaal laboratorium).

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 (Bezold, 2003). 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).

Het bepalen van HSV--typespecifieke antistoffen kent in de dagelijkse praktijk weinig toepassing. De serologie kan van nut zijn in sero-epidemiologische studies en indien men wil vaststellen of de klinische verschijnselen berusten op een primaire infectie of op een recidief. Met de huidige tests zijn bij een primaire infectie op het moment van de eerste klinische verschijnselen nog geen typespecifieke antistoffen aantoonbaar (soms pas >12 weken). Dit maakt dat ook bij de eerste recidieven serologie nog negatief kan zijn. Soms treedt er zelfs seroreversie (weer negatief worden) op, een probleem dat vooral bij zwangeren zou spelen (Arvaja, 1999; Eskild, 2000; Van Rooijen, 2016). Serologische analyses maken op basis van het typespecifieke glycoproteïne G (gG) onderscheid tussen HSV--1 (glycoproteïne G1) en HSV --2 (glycoproteïne G2). De sensitiviteit van deze glycoproteïne G--typespecifieke testen voor de detectie van HSV--antilichamen varieert tussen de 80% en 90% voor HSV--2 en tussen de 69 en 98% voor HSV--1. Foutnegatieve resultaten treden sneller op in het vroege stadium van de infectie. De specificiteit is 93--97% voor HSV--2 en 92--95% voor HSV--1 (Ashley--Morrow, 2004; Mark, 2007; Morrow, 2003; Summerton, 2007). Ondanks een redelijke specificiteit is bij lage prevalentie (geldt met name voor HSV--2) de positiefvoorspellende waarde laag. De aanwezigheid van HSV--2--typespecifieke antilichamen impliceert een anogenitale infectie. Bij gebrek aan symptomen kan een HSV--1--positieve uitslag geen onderscheid maken in anogenitale, orolabiale of een cutane infectie. Men dient rekening te houden dat zelfs testen met goede sensitiviteit en specificiteit matige positiefvoorspellende waarden hebben bij lage prevalenties.

De typespecifieke HSV--serologische testen kunnen zinvol zijn bij:

- een patiënt die niet bekend is met genitale herpes maar diens partner wel;
- zwangeren indien er tijdens de zwangerschap of baring een verdenking is op (een) primo-infectie met herpes genitalis; vergelijk met serum van in het begin van de zwangerschap indien voorhanden;
- recidiverende genitale laesies zonder bekende oorzaak op moment dat deze niet zichtbaar zijn.

In de diagnostiek bij neonatale herpes kan onderzoek worden gedaan van: EDTA-bloed, urine, nasofaryngeale uitstrijk, conjunctiva, huidblaasjes (indien aanwezig), en liquor cerebrospinalis voor HSV--PCR. In geval van SEM wordt maar in 24% van de gevallen HSV--DNA gevonden in de liquor cerebrospinalis (na 48 uur, kolonisatie van de baby door de moeder in het geboortekanaal is dan niet meer te detecteren). Bij symptomen van centraal zenuwstelsel betrokkenheid is dat in 76-78% van de gevallen. In combinatie met bloedonderzoek stijgt dit naar 90% (Kimberlin, 2007; Malm, 1999). Bij een verdenking op neonatale herpes dient een oogarts te worden betrokken om onder meer middels fundoscopie en onderzoek van oogvocht retinanecrose uit te sluiten.

Follow-up van de virale load in serum en in liquor geeft informatie over de effectiviteit van de behandeling en de prognose (Kimura, 2002). Serologisch onderzoek bij moeder en kind is niet van grote waarde in de acute fase.

Retrospectief kan na 12--18 maanden na de geboorte onderzoek worden gedaan naar HSV --2--specifieke antilichamen. Dan zijn de maternale antilichamen niet langer aanwezig. HSV--1--besmetting kan ook postnataal of op vroege kinderleeftijd zijn opgetreden. HSV--1--antilichamen zijn om die reden minder informatief om een neonatale infectie op te sporen (Forsgren, 2009).



## Overige diagnostiek

Geen.

## Risicogroepen

### Verhoogde kans op infectie

Een primaire herpes labialis komt vooral voor op de kleuterleeftijd, maar wordt ook regelmatig gezien bij adolescenten. Frequent intiem contact geeft een verhoogd risico op besmetting.

Het risico op genitale herpes is, evenals bij andere soa, afhankelijk van het aantal seksuele partners en de aard van seksuele activiteiten. Risicofactoren voor HSV-1-seropositiviteit op basis van genitale herpes zijn: vrouwelijk geslacht, hogere leeftijd, geen autochtone achtergrond en lager-gemiddeld opleidingsniveau. Risicofactoren voor HSV--2 zijn gelijk aan de factoren bij HSV--1 behalve dat HSV--2 vaker wordt gezien bij hogere educatieniveaus (Woestenberg, 2016).

Inmiddels is goed gedocumenteerd in meerdere studies dat het hebben van genitale ulcera zoals bij herpes genitalis de transmissie van hiv bevordert. Genitale ulcera maken de patiënt ontvankelijker voor een hivinfectie. Enkele studies laten zien dat hivpatiënten met genitale ulcera een verhoogde uitscheiding van hiv laten zien, waarschijnlijk door synergistische mechanismen (Nagot, 2007; Gray, 2004; Schacker, 2002; Celum, 2005).

### Verhoogde kans op ernstig beloop

Bij immuungecompromitteerden, bij patiënten met constitutioneel eczeem en bij neonaten is er sprake van een verhoogde kans op een ernstig beloop.

### Immuungecompromitteerden

Personen met een gestoorde cellulaire immuniteit hebben vaker HSV-reativaties en een hoger risico op een ernstiger beloop. De meeste studies rapporteren over hivpositieve personen met <200 CD4 cellen/ul, patiënten met maligniteiten en (hematopoëtische stamcel-) transplantatiepatiënten. Bij hen verlopen lokale (orale en genitale, primo en recidief) infecties vaak ernstiger. Ook kan een gedissemineerde infectie (betrokkenheid van diverse orgaan-systemen waaronder pneumonie, colitis, oesophagitis, meningo-encefalitis en retinacrose) ontstaan en deze heeft een hoge mortaliteit (Quinnan, 1984; Bagdades 1992; Severson 1999).

### Patiënten met constitutioneel eczeem

Bij patiënten met constitutioneel eczeem kan een infectie met HSV leiden tot het ontstaan van eczema herpeticum. Het betreft een zeldzame complicatie van een primaire of secundaire HSV-infectie. Eczema herpeticum begint meestal bij pre-existente eczematuze laesies, maar kan zich verder verspreiden over niet-aangedane huid en gaat vaak gepaard met koorts, malaise en lymfeklierzwellings. Snelle behandeling met antivirale middelen is noodzakelijk om complicaties zoals meningitis te voorkomen. Bij lokale infectie met milde verschijnselen kan volstaan worden met orale therapie, bij gevorderde infectie en ernstige klachten of complicaties kan ziekenhuisopname voor intraveneuze therapie noodzakelijk zijn (Aronson 2011, Luca 2012).

### Zwangeren en neonaten

## Zwangeren

Bij de zwangere vrouw zelf verloopt een HSV-infectie zelden ernstiger dan bij niet-zwangere vrouwen. Wel is het mogelijk dat het aantal recidieven hoger ligt bij zwangeren (Holmes, 2008).

## Neonaten

Neonatale herpes omvat prenataal, durante partu en postnataal verworven HSV-infecties.

Besmetting van het kind durante partu, door direct contact van het kind met vaginaal secreet of ascenderend bij langdurig gebroken vliezen, is de meest gebruikelijke transmissieroute (90% van de gevallen) (Mandell 2005). Het ontbreken van passief via de moeder overgedragen antistoffen is waarschijnlijk een belangrijke risicofactor voor een ernstig beloop van de infectie. Het betreft meestal een vlak voor de partus opgelopen eerste-episode-infectie bij de moeder, waardoor de moeder nog geen beschermende antistoffen door kan geven aan het kind. Een primaire infectie geeft een 10-30 keer grotere kans op transmissie in vergelijking tot een recidiverende infectie van de moeder.

Een prenataal verworven infectie komt zeer zelden voor en betreft casuïstiek van mogelijke transplacentaire besmetting bij ogenschijnlijk intacte vliezen.

Daarnaast kan in zeldzame gevallen ook postnataal verworven HSV via de handen of mond van verzorgers tot ernstige infecties leiden bij neonaten (tot de leeftijd van ongeveer 1 maand).

Bij besmetting durante partu beginnen neonatale ziekteverschijnselen ongeveer 5 dagen of meer na de geboorte (zie Neonatale herpes onder [Ziekteverschijnselen](#)).

## Epidemiologie

### Verspreiding in de wereld

HSV-infecties komen wereldwijd voor. De HSV-1-seroprevalentie is wereldwijd op de leeftijd van 15 jaar ? 40% en neemt vervolgens toe tot een prevalentie van 60-90% in oudere volwassenen (Smith, 2002). Uit twee seroprevalentiestudies in de Verenigde staten blijkt een daling van HSV-1-seroprevalentie van 62% in de periode 1988-1994 naar 58% in de periode 1999-2004 (Xu, 2006). Een Europese studie laat een HSV-1-seroprevalentie zien van 65.6% (Malvy, 2005).

Ook herpes genitalis komt overal in de wereld voor en is de belangrijkste ulceratieve soa in de westerse wereld. De laatste 20 tot 30 jaar is er wereldwijd een stijging in de HSV-2-seroprevalentie (Holmes, 2008). In Groot-Brittannië is het aantal primaire infecties met ongeveer 18% toegenomen van 26.094 in 2008 tot 30.778 in 2017. Dit komt neer op een incidentie van primaire herpes genitalis van 59,2 per 100.000 in 2017 (Gov.uk: Sexually transmitted infections annual data tables). In de Verenigde Staten hebben naar schatting 40-60 miljoen mensen de infectie met een incidentie van 1-2 miljoen infecties en 600.000-800.000 klinische ziektegevallen per jaar. De prevalentie van genitale herpes in ontwikkelingslanden varieert van 2% tot 74% (Sen, 2007).

### Voorkomen in Nederland

Herpes labialis komt als primo-infectie vooral bij jonge kinderen voor. Daarnaast komen primo-infecties ook steeds vaker bij adolescenten en jongvolwassenen voor. In Nederland wordt de incidentie van herpes labialis geschat op 1,6 per 1000 personen per jaar gemeten in een huisartspraktijkpopulatie van ongeveer 376.000 personen (Linden, 2004).

Onderzoek in Nederland laat in Nijmegen een seroprevalentie van 61% HSV-1-antistoffen zien onder zwangeren, tegenover 73-75% in het westen van Nederland (Amsterdam en Rotterdam) (Gaytant, 2002). In een ander sero-epidemiologisch onderzoek dat in 1995-96 is uitgevoerd onder de algemene Nederlandse bevolking, werd een seroprevalentie van 59,5% voor HSV-1 gevonden (Haks, 2001). Een recente seroprevalentiestudie in Amsterdam toont een HSV-1-seroprevalentie van 67% in een studiepopulatie met een mediane leeftijd van 51 jaar voor mannen en 47 jaar voor vrouwen (Kramer, 2008).

Herpes genitalis is de meest voorkomende ulcererende soa in Nederland. De incidentie wordt geschat op 9000-18.000 primo-infecties per jaar. In 2015 werd 428 keer de diagnose herpes genitalis gesteld (47,7% vrouw, 26,9% heteroseksuele mannen en 25,5% MSM) in de Nederlandse soa-klinieken. In de huisartsenpraktijk werd het geschatte aantal episoden van genitale herpes gesteld op 21.974 in 2014 (1,3 op de 1000 personen) met een verhouding man:vrouw van 1,9:0,7/1000 mensen (Van den Broek, 2016). Bij "primaire" genitale herpesinfecties in soacentra werd in 49% van de gevallen HSV-2 en in 43% HSV-1 gevonden (soa/HIV jaarcijfers 2010). Het aandeel van HSV-1 is in de huisartsenpraktijk aanzienlijk hoger bij met name jongere leeftijd en bij vrouwen (gegevens Brabant Zuid Oost 2002-2010). Oorzaken voor meer genitale HSV-1 zouden kunnen zijn frequenter orogenitaal contact en minder "beschermende" immuniteit door pas op latere leeftijd in contact komen met herpes labialis. De beschikbare prevalentie- en incidentiegegevens zijn echter niet betrouwbaar omdat diagnostiek niet routinematig wordt uitgevoerd. Vanwege een hoog percentage asymptomatische infecties is onderrapportage zeer waarschijnlijk. Bij een sero-epidemiologische studie naar HSV-antistoffen onder bezoekers van de soapolikliniek van de GGD in Amsterdam vertoonde 32% antistoffen tegen HSV-2, maar slechts een op de zes van deze seropositieve personen had een anamnese met genitale herpes (Van der Laar, 1998).

De incidentie van neonatale herpes in Nederland blijft laag met 3.2 gevallen per 100.000 levend geboren per jaar (Poeran, 2008). In meer dan de helft van de gevallen betreft het HSV-1-infecties.

Zie voor actuele informatie over het voorkomen van herpes genitalis in Nederland: [Herpes genitalis](http://herpesgenitalis(RIVM.nl))(RIVM.nl).

## **Preventie**

### **Immunisatie**

#### **Actieve immunisatie**

Er is vooralsnog geen effectief vaccin tegen HSV-1 en -2 beschikbaar (Holmes, 2008; Mindel, 1998).

#### **Passieve immunisatie**

Geen.

### **Algemene preventieve maatregelen**

- Voorlichting en persoonlijke hygiëne vormen de basis van de preventieve maatregelen.
- Contact met laesies of geïnfecteerd (lichaams)materiaal dient vermeden te worden.
- Het gebruik van condooms kan de transmissiekans van HSV verlagen, maar transmissie niet geheel voorkomen.

### **Reiniging, desinfectie en sterilisatie**

Conform de standaardmethoden in de richtlijn [Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

Informatie voor personeel op de kraam- of kinderafdeling met herpes labialis en de verpleging van een moeder met herpes labialis op de afdeling is te vinden in de [Multidisciplinaire richtlijn Seksueel overdraagbare aandoeningen \(versie 2018\)](#).

## **Maatregelen**

### **Meldingsplicht**

HSV-infectie is geen meldingsplichtige ziekte. Voor alle artsen geldt een meldplicht aan de GGD als zij een voor hun praktijk ongewoon aantal gevallen van herpes vaststellen, als die een gevaar vormen voor de volksgezondheid (Wet Publieke Gezondheid, Hfdst V paragraaf 2, Artikel 21.3).

### **Inschakelen van andere instanties**

Niet nodig.

### **Bronopsporing**

Bij HSV-infectie is bronopsporing niet nodig.

### **Contactonderzoek**

Bij herpes labialis is contactonderzoek niet nodig.

Bij herpes genitalis heeft, gezien de relatief hoge seroprevalentie in de bevolking en het grote aantal asymptomatische HSV-1- en -2-dragers, contactonderzoek weinig zin; 'don't hunt the virus'. Het kan in vaste relaties wel zinvol zijn om de partner te waarschuwen en eventueel te testen. Zijn beide partners positief voor hetzelfde type HSV (aangetoond door kweek of NAAT of typespecifieke serologie), dan hoeven binnen de relatie verder geen preventieve maatregelen genomen te worden. Bij hivseropositieven kan het ook nuttig zijn de HSV-status van de partner te weten (Meijden, 1999). In verband met de onrust die een soa kan geven in een relatie is goede en duidelijke informatie over het (asymptomatische) beloop van de infectie en mogelijkheid van recidieven belangrijk.

### **Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten**

Effectieve preventie van herpes labialis en genitalis is bijzonder lastig gezien de mogelijke levenslange besmettelijkheid en het feit dat herpes vaak overgedragen wordt door asymptomatische dragers. Toch kunnen bepaalde maatregelen genomen worden om de transmissiekans te verlagen.

#### **Preventie van herpes labialis**

Contact met actieve laesies of geïnfecteerd (lichaams)materiaal (kussen op de mond, bestek delen) dient vermeden te worden. Daarnaast is goede handhygiëne van belang.

### **Preventie van herpes genitalis**

Preventie van herpes genitalis omvat patiëntinstructies, gebruik van condooms en chronisch suppressieve behandeling. Counseling na de gestelde diagnose herpes genitalis omvat preventie van transmissie. Er moet worden uitgelegd dat transmissie kan plaatsvinden in afwezigheid van laesies. Indien er sprake is van een prodromale fase of als er actieve laesies zijn, wordt seksueel contact ontraden, ook met condoom (CDC10).

Hoewel HSV-transmissie met condoomgebruik (ook in de asymptomatische fase) niet uitgesloten is wegens -uitscheiding van het virus op onbedekte slijmvliezen, wordt consistent condoomgebruik, ook in de asymptomatische fase, geadviseerd. Voor een evidence-based uitwerking, zie [bijlage 1](#).

Een andere benadering van preventie is die van de chronisch suppressieve behandeling bij discordante paren. Dagelijkse suppressieve behandeling met valaciclovir gaf in HSV-2-discordante paren een reductie van 75% in klinische ziekte en van 48% in HSV-2-transmissie in een studieperiode van 240 dagen (Corey, 2004). Een grote gerandomiseerde trial met immunocompetente, heteroseksuele discordante paren toonde aan dat behandeling met valaciclovir naast een reductie van het aantal dagen van virusuitscheiding, ook een reductie in transmissie gaf van HSV-2 van ongeveer 50% (Kimberlin, 2008). In de praktijk moeten de voordelen van chronisch suppressieve behandeling afgewogen worden tegen de nadelen (medicalisering, kans op resistentie ontwikkeling).

### **Preventie van neonatale herpes**

Onderstaande adviezen zijn afgeleid van verschillende richtlijnen (Foley 2014).

#### **Zwangerschap/baring**

Bij de zwangere dient naast een nucleïnezuur amplificatietest (NAAT) van een verdachte laesie type specifiek serologisch onderzoek naar HSV (Immuunglobuline G antilichamen tegen HSV-1 en HSV-2) te worden verricht als tijdens de zwangerschap of baring er verdenking is op (een) primo infectie met herpes genitalis. Vergelijk met serum van in het begin van de zwangerschap indien voorhanden. Wanneer dezelfde type specifieke antilichamen gevonden worden als het HSV geïsoleerd in de NAAT is een primo-infectie niet waarschijnlijk en kan een sectio caesarea achterwege blijven.

Bij een (vermoedelijke) primaire anogenitale HSV-infectie in de laatste zes weken van de zwangerschap wordt een sectio caesarea aanbevolen.

Bij verdenking op een herpes recidief of na een primo-infectie ontstaan voor 34 weken amenorroeduur kan een vaginale baring plaatsvinden. In aanwezigheid van verdachte laesies is het advies de vliezen zo lang mogelijk te laten staan en wordt het gebruik van invasieve monitoring; schedel elektrode en microbloedonderzoek afgeraden.

#### **Neonaat**

Bij neonaten van zwangeren met (een) voor herpes genitalis verdachte laesie(s) durante partu dient materiaal voor HSV-onderzoek te worden afgenomen. Ook dient rekening gehouden te worden met sero-discordante koppels waarbij de vrouw seronegatief kan zijn voor HSV-1 en HSV-2, maar partner seropositief is voor HSV-1 en/of HSV-2 (transmissiekans man-vrouw 3,7% (Kimberlin, 2005)). Het is van belang materiaal af te nemen van zowel conjunctivae als oropharynx, bij voorkeur 24-48 uur postpartum. Bij algemene verschijnselen ook NAAT-onderzoek van serum of plasma uitvoeren.

Ten aanzien van een ieder met een (recidiverende) herpes labialis die tijdens de geboorte of in de neonatale periode intensief met het kind omgaat (ouders, familie, ziekenhuispersoneel, kraamverzorgende, verloskundige):

- Voorkom direct contact tussen de laesie(s) en het kind (bijv. niet kussen).
- Was de handen goed voor de verzorging van het kind.
- Bedek de laesies bij de verzorging van het kind met een mondkapje totdat de laesies zijn ingedroogd.

## **Wering van werk, school, kinderdagverblijf en consultatiebureau**

Wering van personen met herpes labialis is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol. Wel wordt over aangeraden extra hygiënemaatregelen 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 en het in acht nemen van goede handhygiëne. Voor een evidence-based uitwerking zie [bijlage 1](#).

De Werkgroep Infectie Preventie (WIP) geeft in haar richtlijn [Persoonlijkehygiënemedewerker](#) de maatregelen aan die genomen kunnen worden wanneer sprake is van een herpes infectie bij een medewerker. Een voorbeeld van een herpes simplex infectie is een (zeldzame) actieve herpetische laesie aan de vinger (fijt, 'herpetic whitlow'). 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.

## **Profylaxe & Behandeling**

### **Profylaxe**

Het geven van profylaxe aan partners of andere contacten van personen met labiale en/ of genitale herpeslaesies heeft over het algemeen weinig zin.

Voor profylaxe dan wel vroegtijdige behandeling van neonatale herpes wordt verwezen naar Preventie van neonatale herpes in de paragraaf [Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten](#).

Voor profylaxe dan wel onderhoudsbehandeling van patiënten wordt verwezen naar de onderstaande paragraaf [Behandeling](#).

### **Behandeling**

De herpessimplexvirussen type 1 (herpes labialis) en type 2 (herpes genitalis) worden op verschillende wijze behandeld.

### **Herpes labialis**

Behandeling van een primaire orale infectie met HSV-1 is in principe symptomatisch (met (topicale) pijnstilling). Het effect van antivirale behandeling met aciclovir (200 mg 5 d.d. gedurende 7 dagen) is slechts in één RCT (Randomized Controlled Trial), onderzocht; hierin verkortte oraal toegediend aciclovir de duur van klachten met enkele dagen (Amir, 1997). Het effect van valaciclovir is niet onderzocht, maar gezien de goede resorptie is te verwachten dat dit minstens zo effectief is. De Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) adviseert op basis van een inventarisatie van Nederlandse formularia dat een ernstige stomatitis behandeld kan worden met valaciclovir 500 mg 2 d.d. gedurende 5-7 dagen.

Bij de behandeling van een recidief herpes labialis zijn de gevonden effecten van lokale en orale antivirale behandeling beperkt. Ook zonder behandeling is een reactivatie kortdurend en leidt deze over het algemeen tot weinig klachten. Wanneer bij het optreden van een reactivatie vroegtijdig gestart wordt met behandelen, is bekorting van de klachtenduur beschreven. Een voorkeur voor één van de antivirale middelen (valaciclovir, aciclovir, famciclovir) op grond van effectiviteit is niet aan te geven. De SWAB adviseert op basis van een inventarisatie van Nederlandse formularia dat een ernstige mucocutane HSV-infectie behandeld kan worden met valaciclovir (voor dosering zie SWAB Nationale AntibioticaBoekje). Een milde infectie kan volgens de SWAB eventueel met aciclovircrème behandeld worden.

### **Herpes genitalis**

De indicaties voor behandeling bij herpes genitalis zijn een primo-infectie en hinderlijke recidieven. Therapie met nucleoside analoge (aciclovir afgeleide middelen) onderdrukken de replicatie van het virus, maar hebben geen effect op het latent aanwezige virus zodat na stoppen van de behandeling HSV-reactivatie kan optreden. Dit wil zeggen dat alleen de duur en de ernst van de klachten erdoor worden bekort, virusuitscheiding wordt beperkt en ook wordt mogelijk het transmissierisico verkleind. Dit dient vooraf goed met de patiënt te worden besproken.

### **Aanbevolen behandeling van HSV bij niet-zwangere volwassenen**

Het starten van therapie bij het vermoeden van een primo-infectie wordt doorgaans uitsluitend op de klinische presentatie gedaan (binnen 5 dagen na start van de symptomen), omdat diagnostiek in de praktijk niet snel mogelijk is. Primo-infecties geven meestal meer klachten dan recidieven en worden behandeld met orale toediening van (val)aciclovir of een analoog middel (Patel, 2011). Ook bij een eerste episode van een herpesinfectie met milde klinische symptomen, kunnen patiënten ernstige of langdurige klachten ontwikkelen. Het advies om primo-infecties met milde klachten al dan niet in alle gevallen te behandelen, kan niet goed worden onderbouwd. Onduidelijk is of behandeling van een primo-infectie de recidiefkans verlaagt. Tevens is in veel gevallen een als zodanig aangeduide primo-infectie, in feite een recidief. Anderzijds ontwikkelt een herpesinfectie zich geleidelijk en kan het enige tijd duren voor kan worden vastgesteld of sprake is van een ernstige infectie, waardoor in dat geval vertraging optreedt alvorens gestart wordt met een behandeling. Een eenduidig advies is niet te geven. De arts besluit samen met de patiënt of bij primo-infecties met milde klachten een behandeling wordt gestart of dat het beloop wordt afgewacht. Er is geen plaats voor topicale behandeling met nucleoside analogons zoals aciclovircrème vanwege gebrek aan bewijs omtrent de werkzaamheid.

### **Immuuncompetente volwassenen**

- Valaciclovir 500 mg p.o., 2 dd gedurende 5 dagen; OF
- Aciclovir 400 mg p.o., 3 dd gedurende 5 dagen; OF
- Famciclovir 250 mg p.o., 3 dd gedurende 5 dagen (Patel, 2017).

Indien na 5 dagen nog nieuwe blaasjes ontstaan, dan kuur verlengen.

### **Immuungecompromitteerde volwassenen**

- Valaciclovir 1000 mg p.o., 2 dd gedurende 10 dagen of tot re-epithelialisatie van de laesies; OF
- Aciclovir 800 mg p.o., 3 dd gedurende 10 dagen of tot re-epithelialisatie van de laesies; OF
- Famciclovir 500 mg p.o., 3 dd gedurende 10 dagen of tot re-epithelialisatie van de laesies.

Indien na 10 dagen nog nieuwe blaasjes ontstaan, dan kuur verlengen.

### **Behandeling van overige ziektebeelden door HSV**

Voor de behandeling van herpes encefalitis, herpes keratitis, neonatale herpes en andere ziektebeelden geassocieerd met een HSV-infectie wordt verwezen naar de betreffende gespecialiseerde literatuur. Deze behandeling vindt over het algemeen plaats in de tweede lijn. Zie onder andere de [Multidisciplinaire richtlijn Seksueel overdraagbare aandoeningen \(versie 2018\)](#).

### **Behandeling van HSV bij kinderen**

Zie voor de behandeling van kinderen de paragraaf Behandeling van HSV bij neonaten en kinderen.

### **Behandeling van complicaties bij volwassenen**

Indien er complicaties aanwezig zijn, is klinische behandeling aangewezen, eventueel met intraveneuze antivirale therapie. Intraveneuze antivirale therapie is ook aangewezen bij neurologische complicaties (o.a. meningo-encefalitis) en ernstige HSV-infectie.

- Aciclovir 10 mg/kg i.v. elke 8 uur gedurende 14-21 dagen tot klinische verbetering optreedt.

Bij oogheelkundige herpesaandoeningen dient met spoed verwezen te worden naar de oogarts. Bij een herpetische keratitis kan de infectie in verschillende lagen van het hoornvlies tot uiting komen, waarvoor vaak tot 1 jaar orale systemische antivirale (valaciclovir) en lokale behandeling (steroïden, aciclovir) noodzakelijk is.

Herpesvirussen kunnen een uveitis anterior veroorzaken waarvoor bij frequente recidieven ook minimaal 1 jaar orale systemische antivirale (valaciclovir 500 mg 2 dd) en lokale behandeling (steroïden) gegeven worden.

### **Behandeling bij recidief/onderhoudsbehandeling**

Bij behandeling van een recidief kan volstaan worden met een indrogende therapie, bijvoorbeeld indifferente crème met zinkoxide of zinksulfaat (zinkoxide vaselinecrème 10% FNA of zinksulfaat vaselinecrème 0,5% FNA) (Farmacotherapeutisch kompas, 2017). Bij veel pijnklachten kan pijnstilling worden gegeven (lokaal: lidocaïne crème zinkoxidesmeersel 5% FNA of in combinatie met systemische pijnstilling). Het is belangrijk alert te zijn op eventuele secundaire bacteriële infecties en deze te behandelen.



Over de behandeling bestaat een grote mate van consensus. In vrijwel alle richtlijnen worden dezelfde behandelingschema's gepresenteerd (Patel, 2017; CDC, 2015; Holmes, 2008). Bij recidie-infecties wordt zo snel mogelijk, maar in ieder geval binnen 48 uur na het ontstaan van de eerste tekenen (prodromen), met de antivirale medicatie gestart om enig effect te kunnen bewerkstelligen. Het is dan ook aan te bevelen bij frequente en/of hinderlijk ervaren recidieven de patiënt een voorraad in huis te laten halen, om bij het begin van een volgende episode direct te kunnen starten.

Immuun(in)competente volwassenen (Patel, 2017):

- Valaciclovir 500 mg p.o., 2 dd gedurende 5 dagen; OF
- Aciclovir 400 mg p.o., 3 dd gedurende 5 dagen; OF
- Famciclovir 125 mg p.o., 2 dd gedurende 5 dagen.

Korte therapieën zijn te overwegen bij frequente recidieven (Patel, 2017):

- Valaciclovir 500 mg p.o., 2 dd gedurende 3 dagen; OF
- Aciclovir 800 mg p.o., 3 dd gedurende 2 dagen; OF
- Famciclovir 1000 mg p.o., 2 dd voor 1 dag.

### **Onderhoudsbehandeling**

Patiënten met zeer frequente recidie-infecties (> 6/jaar) en veel klachten komen in aanmerking voor onderhoudstherapie met (val)aciclovir of een analoog middel. Antivirale therapie voor recidiverende herpes genitalis reduceert het aantal recidieven met 70-80% en verkort de duur van de laesies.

Onderhoudsbehandeling om recidieven te voorkomen:

- Valaciclovir 500 mg p.o., 1 dd;
- Valaciclovir 1000 mg p.o., 1 dd;
- Aciclovir 400 mg p.o., 2 dd;
- Famciclovir 250 mg p.o., 2 dd.

### **Nacontrole**

Indien complicaties of ernstig verloop wordt gevreesd, bijvoorbeeld vanwege een onderliggend lijden.

### **Behandeling van zwangeren**

Zwangeren met een, al dan niet primaire, herpes genitalis die veel klachten veroorzaakt, kunnen met aciclovir, valaciclovir en famciclovir behandeld worden, onafhankelijk van de duur van de zwangerschap (Westhoff, 2011; Pastemak, 2010; Holmes, 2008; Mindel, 1998). Er is wel een voorkeur voor aciclovir, omdat daar de meeste gegevens over zijn (Foley, 2014; Westhoff, 2011).

Zwangeren met milde laesies kunnen met lokale middelen behandeld worden. In het eerste en tweede trimester van de zwangerschap kan al naar gelang aan de hand van de ernst van de infectie en de conditie van de zwangere vrouw orale of intraveneuze therapie worden gegeven.

#### *Primaire infectie*

- Valaciclovir 500 mg p.o., 2 dd gedurende 5 dagen; OF

- Aciclovir 400 mg p.o., 3 dd gedurende 5 dagen; OF
- Overweeg in de laatste 4 weken van de zwangerschap aciclovir 400 mg 3 dd p.o.

Partusbeleid:

- sectio caesarea wordt geadviseerd bij >28 weken amenorroe en <6 weken tot bevalling;
- indien moeder geen sectio wil, overweeg dan aciclovir 3 dd 5 mg/kg i.v. intrapartum met daarna behandeling neonat;
- bij asymptomatische excretie dient bij zwangeren foetale monitoring middels schedelelektrode en kunstverlossing vermeden te worden (Westhoff, 2011).

Vroeg gebroken vliezen:

- weinig evidence, besluit is afhankelijk van gestatieduur, daarom multidisciplinair overleg noodzakelijk;
- bij besluit tot geboorte blijft er het voordeel van een sectio, bij een conservatief beleid is intraveneus aciclovir aangewezen.

#### *Recidiverende infectie*

Onafhankelijk van amenorroeduur:

- in principe geen antivirale behandeling, alleen ondersteunend;
- overweeg in de laatste 4 weken van de zwangerschap suppressieve therapie met aciclovir 400 mg p.o., 3 dd.

Vroeg gebroken vliezen <34 weken:

- aciclovir 400 mg p.o., 3 dd gedurende 5 dagen; of:
- valaciclovir 500 mg p.o., 2 dd gedurende 5 dagen.

Vroeg gebroken vliezen >34 weken:

- aanwezigheid van laesies heeft geen invloed op neonatale morbiditeit of mortaliteit.

#### *Hiv + HSV*

- Primaire infectie: Zoals aanbevolen behandeling van HSV (zie hierboven).

Recidiverende infectie: Overweeg suppressieve behandeling met aciclovir 3 dd 400 mg vanaf 32 weken.

### **Behandeling van HSV bij neonaten en kinderen**

Tijdens de baring wordt bij onverwachte aanwezigheid van verdachte laesies bij de zwangere durante partu materiaal afgenomen bij de pasgeborene voor onderzoek op HSV:

- direct afname EDTA--bloed en liquor voor PCR op HSV;
- na 24-48 uur swabs huid, conjunctiva, orofarynx en rectum (dit om directe contaminatie van moeder uit te sluiten); neonaten met een symptomatische herpes simplexinfectie, een significante klinische verdenking en/of met een positieve kweek of NAAT moeten direct behandeld worden met (i.v.) aciclovir.

Ouders, verzorgers, familie en vrienden krijgen een advies over het risico van postnatale transmissie van herpes bij actieve orale laesies.

#### *Primaire infectie*

Sectio:

- behandeling conservatief, geen afname van kweken, normale neonatale behandeling na 24 uur observatie.

Vaginaal:

- afname swabs huid, conjunctiva, orofarynx en rectum 24--48 uur na geboorte (dit om directe contaminatie van moeder uit te sluiten);
- start empirische behandeling (zie onder voor dosering) tot infectie met diagnostiek onwaarschijnlijk is gemaakt.

#### *Recidiverende infectie*

Geen afname van materiaal en geen actieve behandeling.

#### *Congenitale HSV--infectie*

A terme neonaat:

- aciclovir 60 mg/kg/dag i.v., in 3 doses;
- behandelduur:  
CNS en verspreid: 21 dagen;  
beperkt tot lokaal huid, oog en mond: 14 dagen.

#### *Herpes simplex encefalitis*

0--3 maanden:

- aciclovir 60 mg/kg/dag i.v., in 3 doses gedurende 14--21 dagen.

3 maanden--18 jaar:

- aciclovir 30 mg/kg/dag i.v., in 3 doses gedurende 14--21 dagen.

## **Historie**

Het woord herpes stamt uit het Grieks en betekent kruipen. 'Cold sores' of herpes febrilis (koortslip) werd in de eerste eeuw na Christus beschreven door Herodotus. Het herpessimplexvirus (HSV) werd voor het eerst in vitro geïsoleerd in 1925. Begin jaren zestig beschreven Schneeweiss in Duitsland en Dowdle en Nahmias in de Verenigde Staten de HSV-types 1 en 2 (HSV-1 en HSV-2).

HSV-infecties worden in klassieke gevallen gekenmerkt door typisch in groepjes gelegen blaasjes die soms overgaan in pijnlijke erosies met korstvorming. Het virus blijft latent aanwezig en kan vooral lokaal frequent recidieven veroorzaken.

Genitale herpes is de meest voorkomende ulceratieve soa in de westerse wereld (Mindel, 1998).

## 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.
- Aronson PL, Yan AC, Mittal MK, Mohamad Z, Shah SS. Delayed acyclovir and outcomes of children hospitalized with eczema herpeticum. *Pediatrics* 2011 Dec;128(6):1161-1167.
- Ashley RL, Eagleton M, Pfeiffer N. Ability of a rapid serology test to detect seroconversion to Herpes simplex virus type 2 glycoprotein G soon after infection. *J Clin Microbiol.* 1999 May;37(5):1632-3.
- Ashley-Morrow R, Krantz E, Wald A. Time course of seroconversion by HerpeSelect ELISA after acquisition of genital Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) or HSV-2. *Sex Transm Dis.* 2003 Apr;30(4):310-4.
- Ashley-Morrow R, Nollkamper J, Robinson NJ, Bishop N, Smith J. Performance of focus ELISA tests for herpes simplex virus type 1 (HSV--1) and HSV--2 antibodies among women in ten diverse geographical locations. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 530-536.
- Arvaja M, Lehtinen M, Koskela P, Lappalainen M, Paavonen J, Vesikari T. Serological evaluation of herpes simplex virus type 1 and type 2 infections in pregnancy. *Sex Transm Infect* 1999; 75: 168-171.
- Bagdades EK, Pillay D, Squire SB, O'Neil C, Johnson MA, Griffiths PD. Relationship between herpes simplex virus ulceration and CD4+ cell counts in patients with HIV infection. *AIDS.* 1992 Nov;6(11):1317-20.
- BASHH: British Association for Sexual Health and HIV. Clinical Effectiveness Group. National guideline for the management of genital herpes. London (UK), 2007. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence Rates in Genital Herpes after Symptomatic First-Episode Infection. *Annals of Internal Medicine.* 1994 dec 1;121(11):847-54.
- Benedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical Reactivation of Genital Herpes Simplex Virus Infection Decreases in Frequency over Time. *Annals of Internal Medicine.* 1999 jul 6;131(1):14-20.
- 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.
- Bos RR van den, Meijden van der WI. Condoms do not cover everything. *International Journal of STD and AIDS*, 2007 Apr;18(4):283-284.
- 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.
- CBO richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen en Herpes Neonatorum, versie 2002. (exp. diagn.)
- CDC. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Genital HSV infections. *MMWR.* December 2010; 59(12):20-25.
- Celum CL, Robinson NJ, Cohen MS. Potential effect of HIV type 1 antiretroviral and herpes simplex virus type 2 antiviral therapy on transmission and acquisition of HIV type 1 infection. *J Infect Dis.* 2005 Feb;191 Suppl 1:S107-14
- Clinical Effectiveness Group. 2007 national guideline for the management of genital herpes. London (UK): British Association for Sexual Health and HIV (BASHH); 2007.
- Corey L, Spear PG. Infections with Herpes simplex viruses. *N Engl J Med* 1986; 314:686.
- Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tyring SK, Warren T, Douglas JM Jr, Paavonen J, Morrow RA, Beutner KR, Stratchounsky LS, Mertz G, Keene ON, Watson HA, Tait D, Vargas-Cortes M; Valacyclovir HSV Transmission Study Group. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med.* 2004 Jan 1;350(1):11-20.

- Corey L. Challenges in genital Herpes simplex virus management. *J Infect Dis.* 2002 Oct 15;186 Suppl 1:S29-33.
- Corey L. et al. An update on short course episodic and prevention therapies for herpes genitalis. *Herpes* 2007 Jun;Suppl 1:5A-11A.
- Corey L. Rapid onset and clearance of genital HSV reactions in immunocompetent adult: the virus is usually "on". 17th meeting of the ISSTD, Washington 2007.
- Daha, T. Herpes Simplex Virus. *Tijdschrift Hygiëne en Infectiepreventie* 1997;4:144, [www.wip.nl/ThipDocs/herpes\\_simplex\\_virus.htm](http://www.wip.nl/ThipDocs/herpes_simplex_virus.htm).
- Douglas RG Jr, Couch RB. A prospective study of chronic Herpes simplex virus infection and recurrent herpes labialis in humans. *J Immunol.* 1970 Feb;104(2):289-95.
- Douglas J, Schmidt O, Corey L. Acquisition of neonatal HSV-1 infection from a paternal source contact. *J Pediatr* 1983;103:908-910.
- Drake S, Taylor S, Brown D, Pillay D. Improving the care of patients with genital herpes. *BMJ* 2000;321:619-623.
- Dunkle LM, Schmidt RR, O'Connor DM. Neonatal Herpes simplex infection possibly acquired via maternal breast milk. *Pediatrics* 1979;63:250.
- 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.
- Eskild A, Jeansson S, Hagen JA, Jennum PA, Skrondal A. Herpes simplex virus type-2 antibodies in pregnant women: the impact of the stage of pregnancy. *Epidemiol Infect* 2000; 125: 685-692.
- Farmacotherapeutisch Kompas 2007, Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor zorgverzekeringen (CVZ).
- Farmacotherapeutisch kompas. 2017. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>
- 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.
- Foley E, Clarke E, Beckett VA, Harrison S, Pillai A, FitzGerald M, Owen P, Low-Beer N, Patel R. Management of genital herpes in pregnancy. BASHH/RCOG, 2014.
- Forsgren M, Klapper PE. Herpes simplex Virus Type 1 and type 2. In: Principles and practice of clinical virology edited by Zuckerman AJ et al. 6th edition. Pg. 124-126.
- Gaytant MA, Steegers EAP, Laere M van, Semmekrot BA, Groen J, Wheel JF, Meijden WI van der, Boer K, Galama JMD. Seroprevalences of Herpes simplex virus Type 1 en Type 2 Among Pregnant Women in the Netherlands. *Sex Trans Diseases* 2002;29:710-4.
- Gray RH, Li X, Wawer MJ, Serwadda D, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F, Lutalo T, Kiwanuka N, Kigozi G, Nalugoda F, Meehan MP, Robb M, Quinn TC. Determinants of HIV-1 load in subjects with early and later HIV infections, in a general- population cohort of Rakai, Uganda. *J Infect Dis.* 2004 Apr;189(7):1209-15.
- Haks K, Beuker RJ, Laar MJW van de. Het vóórkomen van soa veroorzaakt door HPV en HSV in Nederland. *Infectieziektebulletin* 2001;12(9):322-7.
- 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.
- Holmes KK, Sparking, PF, Stamm WE, Piot P, Wasserjeit JN, Corey L, Cohen MS, Watts DH. Sexually transmitted diseases. Fourth edition. The McGraw-Hill Companies. 2008.
- James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29: 391-400.

- Jennifer S. Smith, N. Jamie Robinson; Age-Specific Prevalence of Infection with Herpes Simplex Virus Types 2 and 1: A Global Review, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 186, Issue Supplement\_1, 15 October 2002, Pages S3–S28, <https://doi.org/10.1086/343739>
- Kim HN, Wald A, Harris J, Almekinder J, Heitman C, Corey L. Does frequency of genital herpes recurrences predict risk of transmission? Further analysis of the valacyclovir transmission study. *Sex Transm Dis*. 2008 Feb;35(2):124-8.
- Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, Powell DA, Storch G, Ahmed A, e.a. Oral Acyclovir Suppression and Neurodevelopment after Neonatal Herpes. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1284–92.
- Kimberlin DW. Herpes simplex infections of the newborn. *Seminars in Perinatology* 2007; 31: 19-25.
- Kimura H, Ito Y, Futamura M, Ando Y, Yabuta Y, Hoshino Y, Nishiyama Y, Morishima T. Quantitation of viral load in neonatal herpes simplex virus infections and comparison between type 1 and type 2. *J Med Virol* 2002; 67; 349-353.
- 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 HSV-1 and HSV-2 seroprevalence in Amsterdam, the Netherlands. *Euro Surveill*. 2008 Jun 12;13(24).
- Kuzushima K, Kimura H, Kino Y, Kido S, Hanada N, Shibata M, Morishima T. Clinical manifestations of primary Herpes simplex virus type 1 infection in a closed community. *Pediatrics*. 1991 Feb;87(2):152-8.
- Laar MJ van der, Termorshuizen F, Slomka MJ, Van Doornum GJJ, Ossewaarde JM, Brown DW, Coutinho RA, Van den Hoek JA. Prevalence and correlates of herpes simplex virus type 2: evaluation of behavioural risk factors. *Int J Epidemiol*, 1998;27:127-134.
- 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.
- 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.
- Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, Leong WP, Straus SE. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Nov 4;341(19):1432-8.
- Linden MW van der, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM, 2004.
- Luca NJ, Lara-Corrales I, Pope E. Eczema herpeticum in children: clinical features and factors predictive of hospitalization. *J Pediatr* 2012 Oct;161(4):671-675.
- Malvy D, Halioua B, Lancon F, et al. Epidemiology of genital Herpes simplex virus infections in a community-based sample in France: results of the HERPIMAX study. *Sex Transm Dis* 2005;32:499.
- Malm G, Forsgren M. Neonatal herpes simplex infections: HSV DNA in cerebrospinal fluid and serum. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F24-F29.
- Mark HD, Nanda JP, Roberts J, Rompalo A, Melendez JH, Zenilman J. Performance of focus ELISA tests for HSV--1 and HSV--2 antibodies among university students with no history of genital herpes. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 681-685.
- 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.

- Meijden WI van der. Expertmeeting partnerwaarschuwing: Zin en onzin van partnerwaarschuwing bij virale soa. Notulen juni 1999.
- 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.
- Mindel A. Genital herpes – how much of a public health problem? *Lancet* 1998;351(suppl III):16-18.
- Morrow RA, Friedrich D, Krantz E. Performance of the focus and kalon enzyme-linked immunosorbent assays for antibodies to herpes simplex virus type 2 glycoprotein G in culture-documented cases of genital herpes. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5212-5214.
- 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.
- [Multidisciplinaire Richtlijn soa's, versie 2018, update 2019](#)
- Nagot N, Ouédraogo A, Foulongne V, Konaté I, Weiss HA, Vergne L, Defer MC, Djagbaré D, Sanon A, Andonaba JB, Becquart P, Segondy M, Vallo R, Sawadogo A, Van de Perre P, Mayaud P; ANRS 1285 Study Group. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *N Engl J Med.* 2007 Feb 22;356(8):790-9.
- 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. *J Clin Microbiol.* 2005 May; 43(5): 2058–2064. Exp. diagn.
- NHG-Standaard Het soa-consult. Bergen JEAM van, Dekker JH, Boeke AJP, Mastboom MT, Pijnenborg L, Lieshout J van. *Huisarts Wet* 2004;47(13):636-51.
- 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* 2007 Nov;46[11]:1177–1179.
- 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.
- Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA.* 2010 Aug 25;304(8):859-66
- Patel R, Alderson S, Geretti A, Nilsen A, Foley E, Lautenschlager S, et al. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS.* 2011 Jan;22(1):1-10.
- Patel R, Green J, Clarke E, Seneviratne K, Abbt N, Evans C, Bickford J, Nicholson M, O'Farrell N, Barton S, FitzGerald M, Foley E. 2014 UK national guidelines on the management of anogenital herpes. *Int J STD AIDS* 2015; 26: 763-776. <https://www.bashh.org/guidelines>.
- Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, Green J, Donders G, van der Meijden W, Gomberg M, Moi H, Foley E. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS.* 2017 Dec;28(14):1366-1379.
- Pellet PE, Roizman B. Herpesviridae. In: Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology.* 6th Edition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 1802-1822.
- Phipps W, Saracino M, Magaret A, Selke S, Remington M, Huang M-L, e.a. Persistent Genital Herpes Simplex Virus-2 Shedding Years Following the First Clinical Episode. *Journal of Infectious Diseases.* 2011 jan 15;203(2):180–7Pinninti SG, Angara R, Feja KN, Kimberlin DW, Leach CT, Conrad DA, McCarthy CA, Tolan RW Jr. Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy: a multicenter case series. *J Pediatr* 2012 Feb 14.
- Poeran J, Wildschut H, Gaytant M, Galama J, Steegers E, van der Meijden W. The incidence of neonatal herpes in The Netherlands. *J Clin Virol.* 2008 Aug;42(4):321-5



- Quinnan GV Jr, Masur H, Rook AH, Armstrong G, Frederick WR, Epstein J, Manischewitz JF, Macher AM, Jackson L, Ames J, et al. Herpesvirus infections in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA*. 1984 Jul 6;252(1):72-7.
- 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.
- RIVM. Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2009. RIVM rapport nummer: 210261007/2010.
- Roest RW, Meijden WI van der. Herpes genitalis. *Soa bulletin november 1999*. Jubileumnummer.
- Schacker T, Zeh J, Hu H, Shaughnessy M, Corey L. Changes in plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA associated with herpes simplex virus reactivation and suppression. *J Infect Dis*. 2002 Dec;186(12):1718-25
- Schiffer JT, Wald A, Selke S, Corey L, Magaret A. The Kinetics of Mucosal Herpes Simplex Virus–2 Infection in Humans: Evidence for Rapid Viral-Host Interactions. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;204(4):554–61.
- Schmitt DL, Johnson DW, Henderson FW. Herpes simplex type 1 infections in group day care. *Pediatr Infect Dis J*. 1991 Oct;10(10):729-34.
- Sen P, Barton SE. Genital herpes and its management. Clinical review. *BMJ*. 2007; 334: 1048-52.
- Severson JL, Tyring SK. Relation between herpes simplex viruses and human immunodeficiency virus infections. *Arch Dermatol*. 1999 Nov;135(11):1393-7.
- Soa-bestrijding St. Themanummer Herpes genitalis. *SOA bulletin 1998 juni;19 (3)*.
- 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.
- 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.
- Summerton J, Riedesel M, Laeyendecker O, Gaydos C, Maldeis NE, Hardick A, Morriw RA, Quinn TC. Effect of sexually transmitted disease (STD) coinfections on performance of three commercially available immunosorbent assays used for detection of herpes simplex virus type 2-specific antibody in men attending Baltimore, Maryland, STD clinics. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 1545-1549.
- Tata S, Johnston C, Huang ML, et al. Overlapping reactivations of herpes simplex virus type 2 in the genital and perianal mucosa. *J Infect Dis*. 2010;201(4):499-504.
- Tronstein E, Johnston C, Huang M-L, Selke S, Magaret A, Warren T, e.a. Genital Shedding of Herpes Simplex Virus Among Symptomatic and Asymptomatic Persons With HSV-2 Infection. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2011 apr. 13;305(14):1441–9.
- Van den Broek IVF, van Aar F, van Oeffelen AAM, Woestenberg PJ, Heijne JCM, den Daas C, Hofstraat SHI, Hoenderboom BM, van Wees D, van Sighem AI, Nielen MMJ, van Benthem BHB. Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015. RIVM Rapport 2015-0026. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2016.  
[http://www.rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2016/juni/Sexually\\_transmitted](http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2016/juni/Sexually_transmitted)
- Van der Beek MT, Laheij AM, Raber-Durlacher JE, von dem Borne PA, Wolterbeek, van der Blij-de Brouwer CS, van Loveren C, Claas EC, Kroes AC, de Soet JJ, Vossen AC. Viral loads and antiviral resistance of herpesviruses and oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 1222-1228.
- Van Rooijen MS, Roest W, Hansen G, Kwa D, de Vries HJ. False-negative type-specific glycoprotein G antibody responses in STI clinic patients with recurrent HSV--1 or HSV --2 DNA positive genital herpes, The Netherlands. *Sex Transm Infect* 2016; 92: 257-260.



- Wald A et al. Effect of condoms on reducing the transmission of Herpes simplex virus type 2 from men to women. *JAMA* juni 2001;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.
- Wald A, Zeh J, Selke S, Warren T, Ryncarz AJ, Ashley R, Krieger JN, Corey L. Reactivation of genital Herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med.* 2000 Mar 23;342(12):844-50.
- 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.
- Westhoff GL, Little SE, Caughey AB. Herpes simplex virus and pregnancy: a review of the management of antenatal and peripartum herpes infections. *Gynecol Surv.* 2011 Oct; 66 (10):629-38
- Wald A, Huang ML, Carrell D, Selke S, Corey L. Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect. Dis* 2003; 188: 1345-1351.
- Wheeler CE Jr. Pathogenesis of recurrent Herpes simplex infections. *J Invest Dermatol.* 1975 Oct;65(4):341-6.
- Woestenbergh PJ, Tjhi JH, de Melker HE, van der Klis FR, van Bergen JE, van der Sande MA, van Benthem BH. Herpes simplex virus type 1 and type 2 in the Netherlands: seroprevalence, risk factors and changes during a 12-year period. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 364.
- Worrall G. Herpes labialis. *Clin Evid.* 2005 Dec;(14):2050-7.
- Xu, F, Sternberg, MR, Kottiri, BJ, et al. Trends in Herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 2006; 296:964.
- Yeager AS, Ashley RL, Corey L. Transmission of Herpes simplex virus from father to neonate. *J Pediatr* 1983;103:905-907.
- 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.