

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Inzidenz und Übertragungswege neonataler Herpes-simplex-Infektionen in
Deutschland in den Jahren 2017 und 2018

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Anna Lena Meller, geb. Bruns
aus Wiesbaden

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 10. Juli 2025

Es gilt CC-BY-ND-4.0

Für meinen Großvater. Ich bin stolz deine Enkeltochter zu sein.

Für meinen Ehemann. Ohne dich wäre ich nicht da, wo ich heute bin.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	II
1 Einleitung / Ziel der Dissertation.....	1
2 Hintergrund.....	1
2.1 Herpesviren.....	1
2.1.1 Herpes-simplex-Virus Typ 1 und Typ 2.....	1
2.1.2 Erkrankung und Durchseuchung.....	3
2.2 HSV in der Schwangerschaft.....	6
2.3 Neonatale HSV Infektionen.....	7
2.3.1 Symptome und Diagnostik.....	7
2.3.2 Erkannte Übertragungswege und Prävention.....	8
2.3.3 Therapie, Komplikationen und Outcome.....	9
2.4 Literaturdiskussion.....	10
2.5 Inzidenzen international.....	10
3 Material und Methodik.....	12
3.1 Material.....	12
3.1.1 ESPED-Erhebung.....	13
3.1.2 ESPED-Fragebogen.....	14
3.1.3 Daten des statistischen Bundesamts nach ICD 10-Abrechnung der Krankenkassen.....	14
3.2 Methodisches Vorgehen.....	14
3.2.1 Analyse zur Gewinnung sekundärer Ergebnisse.....	15
4 Ergebnisse.....	15
4.1 Inzidenz in Deutschland 2017 und 2018.....	15
4.1.1 DESTATIS.....	15
4.1.2 ESPED.....	18
4.2 Patientenkollektiv.....	19
4.2.1 Epidemiologische Daten.....	19
4.2.2 Charakteristika von Geburt und Müttern.....	20
4.3 Klinische Präsentation.....	21
4.3.1 Labordiagnostik.....	23
4.3.2 Apparative Diagnostik.....	23
4.3.3 Bestimmung der HSV-Subtypen.....	24
4.4 Familiäre HSV-Erkrankungen und andere Infektionsquellen.....	25
4.5 Therapie und Outcome.....	27
5 Diskussion.....	30
6 Zusammenfassung.....	33
7 Literaturverzeichnis.....	34
8 Anhang.....	38

8.1	Ausschnitt aus dem ESPED-Jahresbericht aus dem Jahr 2017 zum Thema neonatale HSV-Infektionen.....	38
8.2	Ausschnitt aus dem ESPED-Jahresbericht aus dem Jahr 2018 zum Thema neonatale HSV-Infektionen.....	42
8.3	Scan des ESPED-Fragebogens	47
8.4	Algorithmus zum Vorgehen bei aktiver genitaler Herpesläsion unter der Geburt nach der American Academy of pediatrics	51
8.5	Algorithmus zur Behandlung asymptomatischer Neugeborener nach Geburt bei aktiver genitaler Herpesläsion der Mutter	52
9	Danksagung.....	53
10	Lebenslauf	54

Abkürzungsverzeichnis

aPTT	activated Partial Thromboplastin Time
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CrP	C-reaktives Protein
CS	Caesarian Section
DESTATIS	statistisches Bundesamt Deutschland
DNA	deoxyribonucleic acid
DTPA	Dimegluminsalz der Gadopentetsäure
EEG	Elektroenzephalografie
ESPED	Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erhebung in Deutschland
et al.	et alia (lateinisch "und andere")
Fall-Nr.	Fallnummer
GCS	Glasgow Coma Scale
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
hHV	humanes Herpes Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HS-Virus	Herpes-simplex-Virus
HSV	Herpes-simplex-Virus
HSV-1	Herpes-simplex-Virus Typ 1
HSV-2	Herpes-simplex-Virus Typ 2
i.v.	intravenös
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Ausführung 10
ICD-9	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Ausführung 9
IE-Gen	Immediate early Gen
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
LAT	latency associated Transkripts
Medicaid	Medical Assistance (Gesundheitsfürsorgeprogramm für Einkommensschwache US-Amerikaner)
mg/kgKG/d	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag
MRT	Magnetresonanztomographie

PCR	Polymerase-Chain-Reaction
S2k-Leitlinie	strukturiert konsensbasierte Leitlinie
SEM	Skin eyes and mouth disease
SPSS	Statistical Package für Social Sciences
SSW	Schwangerschaftswoche
STD	Sexually Transmitted Diseases
USA	United States of America
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeit von Symptomkombinationen	23
Abbildung 2: Balkendiagramm zur Darstellung der Verteilung der HSV-Subtypen.....	25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeit der Aufenthaltsdauer in Tagen	16
Tabelle 2: Häufigkeit der Diagnose nach ICD-10-Code	17
Tabelle 3: Dauer des Krankenhausaufenthalts aufgeschlüsselt nach ICD-10-Code	18
Tabelle 4: Demographische Daten der Patienten der ESPED-Studie	20
Tabelle 5: Vorliegen bekannter maternaler Risikofaktoren in absoluten Zahlen.....	21
Tabelle 6: Häufigkeit von gezeigten Symptomen und Infektlokalisationen	22
Tabelle 7: Häufigkeit diagnostischer Auffälligkeiten in absoluten Zahlen	24
Tabelle 8: HSV-Subtyp aufgeschlüsselt nach dem Nachweismaterial.....	25
Tabelle 9: Infektionsquellen bei dauerhaft und nicht dauerhaft stationären Patienten.....	26
Tabelle 10: Vermutete Infektionsquelle in absoluten Zahlen und in Prozent	27
Tabelle 11: Outcome in absoluten Zahlen (Mehrfachnennung der Fälle möglich).....	28
Tabelle 12: Erkrankungsverlauf gruppiert	28
Tabelle 13: Outcome aufgeschlüsselt nach möglichen Risikofaktoren	29
Tabelle 14: Outcome aufgeschlüsselt nach Länge des therapiefreien Intervalls	30

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Neonatale Herpes-simplex-Virus (HSV- oder HS-Virus) Infektionen sind selten auftretende Infektionen in den ersten 30 bis 60 Lebenstagen eines Neugeborenen. Obwohl eine gute Behandlungsmöglichkeit mit Aciclovir besteht, ist die Erkrankung eine große Gefahr für Leben und Wohlergehen des Kindes. Eine zügige Diagnosestellung ist ausschlaggebend für die suffiziente Behandlung und ein gutes Outcome. Infizierte Kinder bilden nur zum Teil typische Hautläsionen aus, eine Erkrankung kann sich auch durch unspezifische Symptome wie Fieber, Abgeschlagenheit oder Trinkschwäche manifestieren. Dies kann zu einer Verzögerung der Diagnose führen.

Die neonatale HSV-Infektion wird in drei Krankheitsverläufe eingeteilt. Eine lokal begrenzte Infektion von Haut, Auge oder Schleimhaut (Skin eyes and mouth disease, SEM), die Infektion des zentralen Nervensystems mit Nachweis von Virus-Desoxyribonukleinsäure (DNA) im Liquor und eine disseminierte Infektion, welche mehrere Organsysteme betrifft. Der Nachweis einer Infektion erfolgt über eine Virus-Polymerasekettenreaktion (PCR).

International gibt es verschiedene Erhebungen zu Inzidenz und Mortalität der Erkrankung. In den USA zeigt sich eine Inzidenz zwischen 10/100.000 Lebendgeborenen (1) und 1,6/100.000 Lebendgeborenen in der Schweiz. (2) Eine Schätzung der Weltgesundheitsorganisation WHO für die weltweite Inzidenz liegt bei ca. 10/100.000 Lebendgeborenen, mit regionalen Unterschieden in Inzidenz, Prävalenz und verursachendem Virustyp. (3) Trotz dieser ersten globalen Einschätzung ist die Datenlage für eine weltweite Einschätzung limitiert, da die Daten hauptsächlich aus westlichen Ländern vorliegen. Für Deutschland lagen bis zur Veröffentlichung der Daten aus dieser Doktorarbeit keine ausreichenden Studienergebnisse vor.

Mit dieser Arbeit soll eine Abschätzung der Inzidenz neonataler HSV-Infektionen in Deutschland und deren Folgen gelingen. Hierzu wurde eine Abfrage an Kinderkliniken in Deutschland durch ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Krankheiten in Deutschland) durchgeführt. Um eine Unterschätzung der Zahlen durch mangelnde Rückmeldungen zu vermeiden, wurde außerdem eine Abfrage der Daten des statistischen Bundesamts mit den entsprechenden ICD-10-Kodierungen zur Abrechnung der Krankenkassen vorgenommen.

In der Literatur wird bisher häufig von einer Übertragung der Infektion während der Geburt ausgegangen. (4–6) Doch es zeigt sich auch, dass Mütter infizierter Neugeborener häufig keine genitalen Herpesinfektionen haben, weder in der Vorgeschichte noch akut während des Geburtszeitraums. (2,7,8) Diese Arbeit soll die Möglichkeit einer postnatalen Infektion durch andere Quellen evaluieren. Die Daten hierzu wurden aus einem Fragebogen generiert, welcher im Anschluss an eine Meldung über ESPED an die meldende Klinik verschickt wurde.

2 Hintergrund

2.1 Herpesviren

2.1.1 Herpes-simplex-Virus Typ 1 und Typ 2

2.1.1.1 *Aufbau der Herpesviren:*

Herpesviren sind eine weit verbreitete, gängige und lange bekannte Virusgruppe. Bereits Hippokrates beschrieb eine Erkrankung mit Bläschenbildung der Genitalregion, welche wohl dem Herpes-simplex-Virus zugeordnet werden kann. 1946 konnten Salvin und Gavette HSV aus Bläschensekret isolieren und charakterisieren. Neben dem HS-Virus beinhaltet die Familie der Herpesviren über 200 verschiedene Virustypen, die sowohl Menschen als auch Tiere befallen können. Der Mensch ist für die humanen Herpesviren (hHV) 1-8 Hauptwirt. Teilweise

sind auch tierische Varianten beim Menschen infektiös (bspw. das Herpes B-Virus, Hauptwirt: Makaken).

Die Herpesviridae lassen sich in die Typen alpha, beta und gamma unterteilen, welche sich in bestimmten biologischen Eigenschaften unterscheiden. Wie in Fachliteratur nachzulesen ist, ist für Viridae des Typs α die Replikationszeit von unter 24 Stunden typisch. Sie persistieren in Neuronen. Zu dieser Gruppe gehören auch die Herpes-simplex-Viren Typ 1 und 2 (hHV 1, hHV 2) sowie das Varizella-zoster-Virus (hHV 3). Herpesviridae Typ β brauchen für einen Replikationszyklus mehrere Tage und persistieren in Knochenmark oder sekretorischen Drüsen. Ihre Infektiösität ist an die jeweilige Spezies gebunden. Beim Menschen findet sich in dieser Gruppe das humane Zytomegalievirus (hHV 5). Gamma-Viridae befallen in erster Linie Lymphozyten und können zur malignen Entartung der Zellreihen führen. Dieser Gruppe wird unter anderem das Epstein-Barr-Virus (hHV 4) zugeordnet.

Herpesviren werden auf Grund ihrer Ähnlichkeit in der Morphologie zu einer Virusgruppe zusammengefasst. Sie haben einen Durchmesser von ca. 200nm und sind von einer Hülle umgeben, welche aus Wirtsstrukturen besteht, dem sogenannten Envelope. Dieser Envelope besteht aus Lipiden, welche das Virus am Ende des Replikationszyklus zur Exozytose umschließen. In den Envelope sind viruskodierte Glykoproteine eingelagert. Unterhalb der Lipidhülle befindet sich eine Proteinschicht, das Tegument. Dieses bildet die Virusmatrix, welche wiederum das Nukleokapsid umgibt. Das Nukleokapsid besteht aus Proteinstrukturen, die untereinander verbunden sind und so eine Hülle für das Genom des Virus bilden. An einer Stelle des Nukleokapsids wird ein Komplex aus zwölf sogenannten Portalproteinen eingebaut, welches für die Einschleusung des Virusgenoms in die vorgefertigte Hülle genutzt wird.

Die Herpesviren sind Viridae mit doppelsträngiger, linearer DNS. Die Größe des Genoms variiert je nach Virustyp zwischen 124 und 300 Kilobasenpaaren. Die Viridae enthalten sowohl singuläre als auch repetitive Abschnitte, welche Gene für 70 bis 252 Virusproteine enthalten. Dabei teilen alle Viridae der Typen alpha, beta und gamma sogenannte konservierte Gene und deren Produkte. Diese sind kodierend für essenzielle Bestandteile des Replikationszyklus wie Kapsid-, Hüll- und Tegumentproteine oder Enzyme, welche den Nukleosidstoffwechsel bewerkstelligen. Etwa die Hälfte aller Genprodukte sind keine essenziellen Bestandteile der Virusreplikation. Sie dienen der Ausbreitung der Viruszellen im Wirtsorganismus oder sind in der Lage dessen Immunabwehr zu modellieren. Es wird vermutet, dass diese kodierenden Genabschnitte für die Persistenz der Viridae im Organismus verantwortlich sein könnten.

2.1.1.2 Replikation der Herpes-simplex-Viren:

Das Genom des HS-Virus fasst 152kb und ist linear, doppelsträngig aufgebaut. Es lässt sich in eine kurze und eine lange Untereinheit (U_S , U_L) unterteilen, welche jeweils durch repetitive Gensequenzen, terminal invertiert zu internal, eingerahmt werden. 85% des Genomes der HS-Viren besteht aus homologen Sequenzen, welche über das gesamte Genom verteilt liegen. Die Replikation des Virus beginnt mit der Adsorption durch eine Wirtszelle. Diese wird durch die Interaktion eines viralen Glykoproteins mit zellulärem Heparansulfat initiiert. Durch die Fusion der Virushülle mit der Zellmembran wird das virale Genom in das Zytoplasma der Wirtszelle freigesetzt und in den Nukleus eingeschleust. Hier beginnen die Replikation und Translation der viralen Gene. Nach ca. fünf bis acht Stunden post infektionem erreicht die Translation der enzymatischen Proteine, z.B. DNA-Polymerase und Thymidinkinase, ihr Maximum. Diese induziert wiederum die Produktion der Strukturproteine des Virus, welche für bis zu zehn Stunden andauern kann. Ca. 15 Stunden post infektionem erfolgt die Ausschleusung aus dem Kern, wobei ein Teil der inneren Kernmembran als Virushülle des neu gebildeten Partikels dient. Auf ihr werden Spikes aus 12 verschiedenen Glykoproteinen exprimiert, welche eine gute immunologische Spezifität aufweisen und deshalb zu diagnostischen Zwecken genutzt werden können. Durch den Adsorptionsmechanismus zu Beginn der Replikation sind diese Spikes auch auf infizierten Wirtszellen nachzuweisen. Die finale Freisetzung des Viruspartikels erfolgt über reverse Phagozytose aus dem (9,10) Zellplasma über den Golgi-Apparat der Wirtszelle.

2.1.1.3 Latenz und Reaktivierung bei HSV-Infektion:

Nach Infektion eines sensiblen Neurons besteht bei HS-Viren die Fähigkeit in dem neuronalen Kern zu persistieren. Nach axonalem Transport verbleibt die Latenzform des Virus in den Spinalganglien der sakralen Rückenmarks-Hinterwurzel oder den Trigeminalganglien. Der Mechanismus der Viruslatenz ist noch nicht vollständig verstanden. Laut verschiedener Forschungsgruppen scheint eine Genregion des Virusgenoms, die während der Latenz transkribiert wird, für Initiation und Aufrechterhaltung der Latenz mitverantwortlich zu sein. Die sogenannten „Latency-associated Transkripts“ (LATs) kodieren nicht für ein bekanntes Protein, können aber in infizierten Zellen in hoher Zahl nachgewiesen werden. Sie sorgen für eine Suppression von lytischen Genen, sodass keine aktive lytische Infektion in den Zellen stattfindet. Allerdings scheinen die LATs nicht alleinig für die Etablierung oder Aufrechterhaltung der Viruslatenz verantwortlich zu sein. (9,10)

Die Reaktivierung des HS-Virus erfolgt vermutlich über ein virales Immediate early-Gen, welches möglicherweise das Antisense-Transkript für LATs darstellt. Solange diese also produziert werden, kommt es nicht zu einem Anstoß der Reaktivierung durch das IE-Gen ICPO.

Ein Abfall der LAT-Transkription und eine damit verbundene Reaktivierung, die zu klinischen Symptomen (rezidivierende Inflammationen von Haut und Schleimhaut) führt, kann durch hormonellen und psychischen Stress oder eine akute Immunschwäche ausgelöst werden. Eine subklinische, inapparente Aktivierung erfolgt häufig und führt zu einer Immunboosterung. Die Zahl der manifesten Rezidive einer HSV-Infektion, in einem festgelegten Zeitraum, hat ihren Höhepunkt postpubertär und nimmt mit dem Alter ab, während die latente Infektion dauerhaft bestehen bleibt.

2.1.2 Erkrankung und Durchseuchung

Die typische und im Regelfall ungefährliche Krankheitsmanifestation einer HSV-Infektion ist der bekannte Herpes labialis. Ist der Krankheitsverlauf typisch, verläuft die Erstinfektion asymptomatisch. Bei Reaktivierung des Virus auf Grund einer passageren Immunschwäche wie Stress, hormonellen Veränderungen oder starker Sonneneinstrahlung kommt es zu Bläschenbildung auf erythematösem Grund an labialer und oraler Schleimhaut. Diese Bläschen rupturieren ohne Krustenbildung und bilden schmerzhafte Ulzerationen aus. Diese persistieren für ca. sieben bis zehn Tage. In manchen Fällen kommt es vor Ausbildung der Hautläsionen zu einem Prodromalstadium. In diesem Zeitraum beschreiben Betroffene Symptome wie Brennen oder Parästhesien an der Manifestationsstelle. In seltenen Fällen kommt es auch zu Fieber, Lymphadenopathie, Myalgien oder Kopfschmerzen. Eine Behandlung kann lokal mit Lokalanästhetika-haltigen Salben erfolgen, lokal appliziertes Aciclovir erwies sich bei immunkompetenten Erwachsenen als wirkungslos. (11) Bei starker Ausprägung, protrahiertem Verlauf oder einer Immundisposition (z.B. HIV) kann eine systemische Behandlung mit Aciclovir erforderlich sein.

Ist die Infektion auf den inneren Mundraum ausgedehnt (Gaumen, Zunge oder Gingiva) spricht man von einer Gingivostomatitis herpatica. Auch hier kommt es nach einem Prodromalstadium zur Ausbildung der typischen Befunde mit Herpesbläschen und Ulzerationen. Bei Kindern zeigt sich in manchen Fällen zusätzlich ein ausgebreitetes Erythem und eine diffuse Schwellung der Gingiva. Dies kann zu Schluckbeschwerden und in der Folge zur Dehydratation führen. Die Behandlung besteht aus Schmerzmanagement sowie der Kontrolle der Flüssigkeitsaufnahme. (11)

Wie alle anderen Schleimhäute kann auch die okuläre Schleimhaut von einer Infektion betroffen sein. Bei einer Keratokonjunktivitis herpetica ist immer die Konsultation eines Ophthalmologen nötig, da die Infektion der Cornea zur Erblindung führen kann. Die Infektion geht am Auge meist mit einer eitrigen Konjunktivitis einher und kann sich zu einer Meningoenzephalitis ausdehnen. Eine Behandlung sollte sowohl mit lokaler Applikation von Aciclovir als auch mit systemischer Gabe erfolgen. (11)

Eine Infektion im Genitalbereich wurde in der Vergangenheit häufig mit einer Infektion mit HSV-Typ 2 assoziiert, allerdings ist heute auch häufig ein Nachweis von HSV-Viren Typ 1 möglich. Der Herpes genitalis gilt als die häufigste Ursache für genitale Ulzerationen in den Industrienationen und gilt als sexuell übertragbare Krankheit, da die Transmission in der Regel durch direkten Schleimhautkontakt erfolgt. (12) Bei infizierten Kindern ist an sexuellen Missbrauch zu denken. Ein klassischer Krankheitsverlauf ist die wiederkehrende Ausbildung schmerzhafter Bläschen und Ulzerationen. Als Komplikationen können Harnverhalt, bakterielle Superinfektionen oder aseptische Meningitis auftreten. Eine antivirale Therapie kann bei früher Diagnose, häufiger Reaktivierung oder Immunsuppression angewandt werden, eine adäquate Schmerztherapie ist zu empfehlen. (11) Schwangere mit einem Herpes genitalis sollten mit Aciclovir behandelt werden, um eine Übertragung auf das Kind unter der Geburt zu verhindern.

Weitere Formen der Herpes Infektionen sind die Infektion von dermalen Bereichen, welche durch den Kontakt mit offenen Ulzerationen entstehen. Befindet sich die Prädispositionsstelle an den Fingern, insbesondere an den distalen Phalangen, bezeichnet man dies als „Herpetic whitlow“. Andere exponierte dermale Areale infizieren sich häufig im Kontaktsport, aus diesem Grund werden Manifestationen an Hals, Gesicht, Ohren oder oberen Extremitäten als Herpes gladiatorum bezeichnet. Im Wrestling dürfen Sportler mit aktiven Herpes-Infektionen aus diesem Grund nicht an Wettkämpfen teilnehmen und Matten sollten regelmäßig mit Chlor gereinigt werden. (11)

2.1.2.1 Ekzema herpeticum:

Das Ekzema herpeticum ist eine Erkrankung, die durch die Infektion vorgeschädigter Haut mit HSV-Viren entsteht. Betroffen sind vor allem Patienten mit atopischer Dermatitis. Es kommt zu einer flächigen, akuten, disseminierten Ausbreitung der Herpesvesikel und der folgenden Ulzerationen sowie einer ausgeprägten Allgemeinsymptomatik mit Fieber, Schwäche und Lymphknotenschwellung. Sowohl eine Primär- als auch eine Sekundärinfektion mit HSV können ein Ekzema herpeticum auslösen. Am häufigsten sind Kopf, Hals, Nacken und Thorax betroffen, allerdings können alle durch ein atopisches Ekzem vorgeschädigten Bereiche befallen werden. Die Abheilung dauert zwei bis sechs Wochen. Häufig kommt es im Rahmen der Erkrankung zu einer bakteriellen Superinfektion, welche durch eine Antibiotikatherapie behandelt werden. Das Ekzema herpeticum gilt als disseminierte Herpes-Infektion und kann Ausgangspunkt für eine Virämie und Organbefall sein, sodass Patienten immer kritisch auf eine HSV-Enzephalitis hin untersucht werden sollten. Schwangere Patientinnen haben ein Risiko von 50% das Virus auf das ungeborene Kind zu übertragen. In den ersten 20 Schwangerschaftswochen kommt es nach einem Ekzema herpeticum gehäuft zu Aborten und Fehlbildungen.

Eine Therapie erfolgt mit einer intravenösen Gabe von Aciclovir sowie einer antibiotischen Abdeckung zur Vermeidung einer Superinfektion. Es empfiehlt sich außerdem eine topische antiseptische Behandlung der betroffenen dermalen Areale. Der Einsatz von systemischen oder topischen Glukokortikoiden ist umstritten. In der akuten Phase sollte vollständig auf eine Anwendung verzichtet werden, nach Beginn der antiviralen Therapie kann ein lokaler Einsatz erwogen werden, um die Gesamtheilung zu beschleunigen. (13)

2.1.2.2 HSV-Enzephalitis:

Die HSV-Enzephalitis ist die gefährlichste Manifestation einer HSV-Infektion. Es wird davon ausgegangen, dass eine Enzephalitis bei Erstinfektion durch einen viralen Zugang durch die Nervi olfactorii entsteht und so über die Bulbi olfactorii in den Parahippocampus und Hippocampus gelangen kann, wo diese Nerven verschaltet werden. Bei einer Reaktivierung nach bereits durchlebter Erstinfektion scheint das im Ganglion trigeminale persistierende Virus für eine Ausbreitung in Frontal- und Temporallappen verantwortlich zu sein. (14) Teile des HSV-Genoms können auch im zerebrospinalen Liquor und in postmortal untersuchtem Hirngewebe asymptomatischer Patienten nachgewiesen werden und könnten ebenfalls für eine intrazerebrale Reaktivierung verantwortlich sein. (14)

Patienten präsentieren sich klinisch häufig mit allgemeinen Symptomen einer Meningoenzephalitis wie Fieber, Kopfschmerz, Meningismus, Verwirrtheit und

Bewusstseinsstörungen. Typischer für eine HSV-Enzephalitis sind Störungen der frontotemporalen Region des Gehirns, welche zu Aphasie oder Mutismus, Persönlichkeitsveränderungen oder fokalen oder generalisierten Krampfanfällen führen können. Selten sind Patienten komatös. (15) Ca. die Hälfte der Patienten gibt an, ein Prodromalstadium mit grippeähnlichen Symptomen erlebt zu haben. (14) Kinder zeigen ähnliche Symptome, wobei insbesondere bei Kindern unter einem Jahr eine Persönlichkeitsveränderung oder Aphasie nicht zu beurteilen ist. Zusätzlich präsentieren sich Kinder häufig mit Übelkeit und Erbrechen. (14) Der Goldstandard zur Diagnostik einer HSV-Enzephalitis ist die PCR für HS-Virus-DNA aus zerebrospinalen Liquor. Bei 90% der Erwachsenen wird HSV-Typ 1 nachgewiesen, während bei neonatalen und infantilen Infektionen in 80% der Fälle HSV-Typ 2 detektiert wird. (14) In einer Untersuchung des Liquors zeigen sich ebenfalls Hinweise auf eine HSV-Infektion, beispielsweise eine lymphozytäre Pleozytose, normale Glucosewerte und ein erhöhter Proteingehalt. In einer zerebralen MRT-Untersuchung zeigen sich teilweise fokale Weichteilödeme in der temporalen und orbitalen Region des Frontallappens. Außerdem wurden menigeales und gyrales Enhancement nach DTPA-Gabe berichtet. Eine unauffällige Bildgebung des Kopfes schließt eine HSV-Enzephalitis nicht aus. (15)

Vor Entwicklung der antiviralen Therapie betrug die Mortalität bei HSV-Enzephalitis 70%. Nur 3% der Betroffenen erholten sich vollständig und behielten keine Residuen zurück. (14) Aus diesem Grund gilt eine frühzeitige Diagnose und Behandlung als entscheidend für die Prognose der Patienten. Die Therapie erfolgt mit parenteraler Gabe von Aciclovir über 14 Tage. Zusätzlich können Maßnahmen zur Fieber- und Hirndrucksenkung und eine antikonvulsive Therapie durchgeführt werden. Unter dieser Therapie konnte die Mortalität nach 6 Monaten auf 6%-15% bei Erwachsenen und 7%-8% bei Kindern gesenkt werden. 32%-56% der erwachsenen Überlebenden behalten Residuen wie kognitive Defizite, Aphasie, Krampfanfälle oder fokalneurologische Defizite zurück. Die Prognose ist abhängig von Alter und GCS-Score bei Behandlungsbeginn. Ältere Patienten mit einem GCS-Score unter 6 haben einen signifikant schlechteren Outcome, sowohl in Mortalität als auch in Morbidität. (14)

2.1.2.3 Epidemiologie:

Die Seroprävalenz für eine HSV-Typ 1-Infektion lag, laut einer Studie zur Seroepidemiologie von HSV in Europa, zwischen den Jahren 1989 und 2000 bei über 60% für Männer und Frauen zwischen 15 und 19 Jahren. In der Gruppe über 40 Jahren lag die Prävalenz von HSV-Typ 1 bei über 80%. Frauen zeigten insgesamt eine etwas höhere Infektionsrate. Die Seroprävalenz für HSV-Typ 2 war mit ca. 5% in der Gruppe von 15-19 Jahren und ca. 15% der Männer über 40 und 20% der Frauen über 40 Jahren deutlich geringer. (16)

Während die Übertragung von HSV-Typ 1 häufig bereits während der Kindheit über Speichelkontakt stattfindet, gilt HSV-Typ 2 als sexuell übertragbare Krankheit und die Durchseuchung steigt dem entsprechend ab Beginn der sexuellen Aktivität an. Ist einmal eine Infektion erfolgt, persistiert das Virus in den Spinal- und Trigemininalganglien und kann so dauerhaft nachgewiesen werden. Die Prävalenz für beide HSV-Typen erreicht ihr Maximum ab einem Alter von 40 Jahren. HSV-Typ 2 kann in Gruppen mit häufig wechselnden Sexualpartnern und niedrigerem sozioökonomischen Status deutlich häufiger nachgewiesen werden. Prostituierte in allen Altersgruppen zeigten eine Infektionsrate von 78% während in der Kontrollgruppe ab 15 Jahren bei 18% der Frauen und 13,8% der Männer eine Infektion nachgewiesen wurde. (17)

Bei den verschiedenen klinischen Manifestationen kommen beide HSV-Typen in unterschiedlichen Proportionen vor. Bei einer extragenitalen Lokalisation der Herpesinfektion wurde in einer retrospektiven Analyse von Laborergebnissen bei Männern in 93% der Fälle eine Infektion mit Typ 1 und in 7% eine Infektion mit Typ 2 nachgewiesen. Bei Frauen lag die Verteilung bei 94% für Typ 1 und bei 6% für Typ 2. Herpes genitales wurde bei Männern in 80% der Fälle durch HSV-Typ 2 ausgelöst, in 20% durch HSV-Typ 1. Bei den weiblichen Probandinnen wurde in 75% HSV-Typ 2 nachgewiesen und in 25% HSV-Typ 1. (18)

Insgesamt kann man davon ausgehen, dass sich die Seroprävalenz für HSV in Deutschland in den letzten 25 Jahren nur wenig verändert hat, da Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten sehr ähnliche Ergebnisse liefern. (18)

2.2 HSV in der Schwangerschaft

HSV gilt als eine der häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen unter jungen Menschen. In den USA gilt die Infektion mit einer Prävalenz von ca. 45 Millionen und einer jährlichen Detektion von ca. 500.000 Fällen als häufigste sexuell übertragbare Krankheit.(19) Da das Virus lebenslang persistiert, steigt der Anteil der Infizierten mit dem Alter kontinuierlich an. Das Risiko in den USA eine Infektion vor der ersten Schwangerschaft durchzumachen, ist, laut eines Artikels des Journals of Midwifery and Womens health aus dem Jahr 2011, abhängig von Ethnizität, sozioökonomischem Status, Kokain-Missbrauch, früherem Beginn sexueller Aktivitäten, Sexualverhalten, Anzahl der bisherigen Sexualpartner und dem Vorliegen bakterieller Vaginose. (19)

Liegt bereits vor der Schwangerschaft eine laborseitig nachweisbare Infektion einer Frau vor, so scheint dies keinen Einfluss auf die Schwangerschaft oder das ungeborene Kind zu haben. Ebenso fand eine Studie zur Serokonversion des HS-Virus Typ 1 und 2 bei Schwangeren keinen Hinweis auf Häufung von Komplikationen in der Schwangerschaft, während der Geburt oder postnatal, sofern die Studienteilnehmerinnen sich zum Zeitpunkt der Geburt asymptomatisch präsentierten. (20) Laut anderer Studien besteht durchaus ein Zusammenhang zwischen einer HSV-Primärinfektion und erhöhter Abortrate, fetaler Wachstumsrestriktion und Frühgeburtlichkeit. (21)

Unter den Studienteilnehmerinnen gab es neun Teilnehmerinnen, welche zum Zeitpunkt der Geburt genitale HSV-Läsionen aufwiesen. Diese waren entweder im Rahmen einer Erstinfektion aufgetreten oder es lag eine reaktivierte Infektion vor. Vier der neun Neugeborenen dieser Frauen entwickelten im Anschluss eine neonatale HSV-Infektion.

Um eine Übertragung von Mutter auf Kind zu vermeiden, gibt es ähnliche Ansätze und Konzepte. Die amerikanischen und kanadischen Leitlinien empfehlen eine Evaluation der HSV-Geschichte früh in der Schwangerschaft. Aufklärung soll zur Vermeidung einer Erstinfektion beitragen. Die Empfehlung in diesem Zusammenhang lautet sexuelle Kontakte zu einem Partner mit HSV in der Krankengeschichte im dritten Trimester zu meiden, sollte die Schwangere selbst bisher keine genitale HSV-Infektion durchgemacht haben. Außerdem soll eine umfangreiche Beratung zu Übertragungswegen, Schutzmaßnahmen, Anzeichen einer Infektion und möglichen Folgen für das ungeborene Kind durchgeführt werden. Hierbei wird auch auf die mögliche Ansteckung bei asymptomatischen Partnern eingegangen, da eine Transmission durch in der Vergangenheit erstinfizierte, asymptomatische Virusausscheider möglich ist. (22) Bei Frauen mit häufiger Reaktivierung sehen beide Leitlinien eine Beratung und das Angebot zur antiviralen Therapie ab der 36. Schwangerschaftswoche vor. Dies soll eine symptomatische Reaktivierung zum Zeitpunkt der Geburt vermeiden und so eine vaginale Geburt ermöglichen, ohne ein erhöhtes Ansteckungsrisiko für das Kind zu generieren. Da unter der Geburt das Transmissionsrisiko am größten ist, gilt ein Kaiserschnitt als Alternative zur vaginalen Geburt, sollte die Mutter Läsionen im Genitalbereich, vaginal oder an der Cervix aufweisen. So kann ein direkter Kontakt des Kindes mit dem infektiösen Vesikelinhalt vermieden werden. Sollte eine Erstinfektion mit genitalem HSV im dritten Trimenon auftreten wird eine Entbindung per Kaiserschnitt unabhängig von Symptomen oder Dauer empfohlen, da das Transmissionsrisiko mit 30-50% als besonders hoch eingeschätzt wird. (22)

Ein identisches Vorgehen wird in den deutschen Leitlinien „Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen“ empfohlen. Die Leitlinie weist darauf hin, dass eine Zulassung von Aciclovir während der Schwangerschaft nicht vorliegt, die Gabe aber aufgrund der Nutzen-Risiko-Abwägung als off-label-use erfolgen kann. (23)

2.3 Neonatale HSV Infektionen

2.3.1 Symptome und Diagnostik

Die HSV-Infektion beim Neugeborenen wird in der gängigen Literatur in drei Kategorien unterteilt.

- 1) Disseminierte Infektion
- 2) HSV-Enzephalitis
- 3) Haut- / Augen- / Schleimhautläsion (In der englischsprachigen Literatur „Skin eyes and mouth disease“ oder SEM)

Die in ihrer Intensität absteigenden Kategorisierung gilt als sinnvoll, da eine disseminierte Infektion eine HSV-Enzephalitis und Läsionen von Haut oder Schleimhaut einschließen kann und sich ein Neugeborenes mit einer Enzephalitis ebenfalls mit herpestypischen Läsionen zeigen kann.

Eine disseminierte Infektion kann sich sehr unspezifisch präsentieren und betrifft häufig Neugeborene in den ersten Lebenstagen. Geht sie nicht mit den typischen Haut- und Schleimhautläsionen einher, so sind die Symptome der Neugeborenen häufig schwierig zu deuten. Laut Müller et al. zeigen 80% der Patienten mit einer disseminierten Infektion Hautläsionen, 66% eine Enzephalitis und die damit einhergehenden Symptome.

Die Symptome einer disseminierten Infektion können von Trinkschwäche und Lethargie bis hin zu respiratorischer Insuffizienz, Kreislaufzentralisierung, Herzrhythmusstörungen und Sepsis reichen. (24) Temperaturdysregulation in Form von Fieber oder Hypothermie tritt regelmäßig auf.

Ein Artikel des Journals der American Academy of Pediatrics von Curfman et al. weist dezidiert auf die Auffälligkeiten im respiratorischen System hin. Häufig zeigten die Patienten erhöhte Atemarbeit, Sauerstoffbedarf und radiologische Befunde, die einer HSV-Pneumonie entsprechen. (25,26) Eine respiratorische Komponente der disseminierten HSV-Infektion sollte nicht unterschätzt werden. Auch ein cholestatischer Ikterus und Koagulopathie können im Rahmen eines Leberbefalls wegweisende Symptome sein.

Die frühzeitige Diagnose der disseminierten HSV-Infektion ist besonders kritisch, da eine frühe Therapie mit Aciclovir als prognosebestimmend gilt. Die Letalität liegt laut Kotzburg et. al. bei 80% - 90%, sollte keine adäquate Therapie eingeleitet werden und kann durch Aciclovirgabe auf bis zu 29% abgesenkt werden (25)

Die HSV-Enzephalitis betrifft ca. 30% der mit HSV infizierten Neugeborenen und manifestiert sich später als eine disseminierte Infektion. Bei ca. 50% der Patienten sind die diagnostisch wegweisenden Herpesbläschen zu finden. (24)

Die HSV-Enzephalitis präsentiert sich, wie andere Enzephalitiden, mit fokalen und generalisierten Krampfanfällen, Unruhe der Kinder, muskulären Spastiken oder Tremor als neurologische Symptome. Außerdem treten die unspezifische Trinkschwäche und Bewusstseinsminderungen auf. (27,28)

Eine lokalisierte Erkrankung wird durch eine Ausbildung von typischen mukokutanen Bläschen mit flüssigem Inhalt symptomatisch auffällig. Bei oralen Läsionen haben die Kinder häufig schmerzbedingte Probleme beim Trinken. In Englischsprachigen Veröffentlichungen spricht man von der „SEM-Disease“, welche zum Teil als Erkrankung ohne Organbeteiligung (29) und zum Teil als Erkrankung ohne Virusnachweis mittels PCR im Blut (26) definiert wird.

Kimberlin unterscheidet in seinem Artikel (29) in *Clinical Microbiology Review* aus dem Jahr 2004 zusätzlich noch die intrauterine Infektion mit Herpes-simplex-Viren als klinisch auffällige Verlaufsform. Er beschreibt eine Symptomtrias aus mukokutanen Effloreszenzen, Augenbeteiligung und neurologischen Auffälligkeiten. Die kutanen Manifestationen können hierbei sowohl abgeheilte, narbig veränderte Hautbereiche als auch aktive Läsionen sein. Die Beteiligung der Augen äußert sich als Chorioretinitis oder Mikroophthalmie, wie eine Veröffentlichung von 13 Fällen im *Journal of Pediatrics* 1987 beschreibt. (30) Der Artikel berichtet ebenfalls von unterschiedlichen Veränderungen der neurologischen Achse. Hierzu gehören die Mikrozephalie, die Enzephalomalazie sowie laut einer weiteren Fallbeschreibung von Florman aus dem Jahr 1973, periventrikuläre und hippocampale Verkalkungen. (31)

Diagnostisch gilt heute die Virus-PCR als Goldstandard zur Diagnosestellung einer HSV-Infektion. Dies gilt sowohl für betroffene Erwachsene als auch Kinder und Neugeborene. Die PCR-Diagnostik gilt als sensitivste und gleichzeitig spezifischste Methode zum Virusnachweis.

Eine serologische Diagnostik empfiehlt sich laut der S2k-Leitlinie „Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen“ (AWMF-Registernummer 093/001) (23) im Akutfall nicht, da die IgG-Serokonversion erst eine Woche nach Auftreten der Symptome stattfindet und der IgM Nachweis nicht regelhaft gelingt. Die Sensitivität und Spezifität von Antikörpernachweis-Tests gelten als unzureichend. Zur Unterscheidung einer Primärinfektion von einer rekurrenden Infektion der Mutter kann eine serologische Untersuchung parallel zur PCR-Diagnostik sinnvoll sein. Außerdem bietet sich eine Viruskultur aus dem Nasopharynxbereich als zusätzliches diagnostisches Mittel bei symptomatischen Neugeborenen an. (32)

Beim Verdacht auf eine neonatale Herpes-simplex-Infektion sollte auf Grund der Möglichkeit eines letalen Verlaufs eine vollständige Diagnostik sowie eine frühzeitige antivirale Therapie angestrebt werden. Zur vollständigen Diagnostik gehören der Abstrich von und die Materialgewinnung aus Haut- und Schleimhautläsionen mit PCR-Diagnostik und Viruskultur sowie die PCR-Untersuchung von Blut und ggf. Liquor. (32)

Insbesondere bei unspezifischen, disseminierten Infektionen finden sich häufig Auffälligkeiten in erweiterten Laboruntersuchungen, welche Rückschluss auf die Beteiligung von Organen zulassen. Insbesondere eine Erhöhung der Lebertransaminasen sowie eine Liquorpleozytose werden beobachtet. (26)

Eine zeitnahe (Verdachts-)Diagnose ist bei neonataler HSV-Infektion entscheidend für einen zeitnahen Therapiebeginn. Dieser hat direkten Einfluss auf den Outcome erkrankter Kinder.

Eine Leitlinie oder Empfehlung zum Vorgehen bei suspekter Symptomatik ist dringend nötig, um eine Über- und Unterdiagnostik zu vermeiden. Das Procedere ist insbesondere bei Kindern ohne mukokutane Läsionen häufig unklar und inkonsistent. (32)

2.3.2 Erkannte Übertragungswege und Prävention

Die zur Auslösung einer neonatalen Infektion notwendigen Viren können intrauterin, perinatal oder postnatal übertragen werden. Bei einer intrauterinen oder perinatalen Übertragung kommt nur die Mutter als Überträgerin in Frage. Bei einer postnatalen Übertragung kann diese auch durch eine andere Kontaktperson erfolgen.

In den meisten Quellen wird eine perinatale Übertragung durch eine genitale HSV-Infektion der Mutter als „häufigste Ursache für neonatale Infektionen“ (4) angenommen. (5)(6)(29) Es wird zwischen einer Primärinfektion, einem Primäraffekt (Seropositivität mit erster symptomatischer Episode), einer reaktivierten Infektion und der symptomlosen Virausscheidung durch die Mutter unterschieden. Die Übertragungsraten zwischen Mutter und Kind zeigen sich bei seronegativen Müttern mit einer Primärinfektion am höchsten (6), wobei eine Ansteckung mit HSV Typ 1 oder 2 kurz vor der Geburt erfolgt sein kann und die Mütter bisher keine vorbekannten Infektionen haben. (5) Bei rekurrenden Infektionen wird

von einer verminderten Übertragungsrate ausgegangen, da eine geringere Viruslast vorliegt und eine transplazentäre Übertragung von maternalen IgG-Antikörpern gegen das vorliegende Virus stattgefunden hat. (4)

Die Annahme, dass eine Infektion mit einem HSV-Typ-1 nicht auf eine Herpes genitalis-Infektion zurückzuführen ist, wird heute nicht mehr getroffen. In den letzten Jahren wurde zunehmend auch der Nachweis von HSV-Typ-1 bei genitalen Infektionen, insbesondere bei jungen Menschen, erbracht. (33)

Eine intrauterine Infektion ist seltenste Übertragungsvariante. Hierbei entstehen die oben beschriebenen kongenitalen Fehlbildungen und es kann zu Frühgeburtlichkeit oder Aborten kommen. Eine transplazentäre Übertragung ist bei Erstinfektion in den ersten 20 Schwangerschaftswochen am wahrscheinlichsten. (4)

Eine postnatale Infektion wird in der Regel durch Personen mit aktiven Herpesinfektionen auf das Neugeborene übertragen. Hierzu zählen labiale Infektionen bei engen Bezugspersonen und in seltenen Fällen eine mammäre Läsion der stillenden Mutter oder eine rituelle Beschneidung. (34,35) Insgesamt wird eine postnatale Übertragung als selten angenommen. (5)

Präventiv gilt aktuell eine Geburt per Kaiserschnitt bei Schwangeren mit symptomatischer Herpes genitalis Infektion als Standardverfahren. Hierbei soll das Kind vor einer Ansteckung im Geburtskanal geschützt werden. Bei einer medizinischen Vorgeschichte mit genitaler HSV-Infektion und häufigen Rezidiven wird eine medikamentöse Abdeckung der Mutter mit Aciclovir im letzten Schwangerschaftsdrittel empfohlen, um eine vaginale Geburt zu ermöglichen. Ein vollständiger Schutz vor Ansteckung besteht in beiden Fällen nicht. (36) Eine Übertragung ist auch durch Virusausscheidung ohne damit verbundene Symptome möglich, weshalb auch Neugeborene asymptomatischer Mütter infiziert werden können. Ein allgemeines Schwangerschaftsscreening auf HSV hat sich nicht als wirksam erwiesen und wird nicht zur Prävention eingesetzt. (36)

Ein asymptomatisches Neugeborenes bei symptomatischer Mutter sollte weiterführende Diagnostik wie Abstriche von Haut und Schleimhaut zur PCR-Diagnostik und Kulturanlage erhalten. Außerdem kann in einigen Fällen die Gabe von Aciclovir indiziert sein. (Siehe Abb. 1 im Anhang) (36)

2.3.3 Therapie, Komplikationen und Outcome

Die neonatale HSV-Infektion gilt als seltene, aber gefährliche pädiatrische Erkrankung. Wie bereits beschrieben reichen die möglichen Symptome von leichten, unspezifischen Allgemeinsymptomen, über Hautläsionen und spezifischen Organstörungen bis hin zur disseminierten Infektion mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen.

Seit den 1980er Jahren steht mit Aciclovir eine effektive, nebenwirkungsarme Behandlung gegen neonatale HSV-Infektionen zur Verfügung. Bereits in den Zulassungsstudien von Vidarabin 1982 konnte die Mortalität der Neugeborenen mit HSV-Enzephalitis von 74% auf 38% gesenkt werden. Die Zulassung von Aciclovir erfolgte im Anschluss. (37) Heute ist die Gabe von Aciclovir auf Grund der guten Verträglichkeit Standard. Die Dosierung ist abhängig von der Art der Erkrankung. Bei disseminierter Erkrankung oder ZNS-Beteiligung wird eine hohe Dosierung von 20mg/kg Körpergewicht intravenös alle acht Stunden über 21 Tage empfohlen. Bei lokalisierter Erkrankung kann eine Gabe der gleichen Dosierung intravenös über 14 Tage ausreichend sein. Eine Evaluation des Verlaufs sollte vor Beendigung der Therapie vorgenommen werden. (36)

Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist entscheidend für das Outcome der Patienten. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Therapie bereits vor Abschluss der Diagnostik zu beginnen, sollte der Verdacht auf eine HSV-Infektion bestehen. Dieser Verdacht kann sich sowohl aus einer Erkrankung der Mutter bei asymptomatischem Kind ergeben wie auch aus typischen

Hautläsionen oder neurologischen Auffälligkeiten und Krampfanfällen des Kindes. (32,38,39) Ein frühzeitiger Therapiebeginn kann signifikant zur Senkung der Mortalität und Morbidität beitragen. Die Zeit zwischen Symptombeginn und Therapiebeginn sollte so kurz wie möglich sein. Trotzdem ist die Standardgabe von Aciclovir zusätzlich zur antibakteriellen Therapie bei septischen Krankheitsbildern nicht empfohlen. Trotz der Seltenheit des Krankheitsbilds sollte eine Virusinfektion in Betracht gezogen werden, sollten sich typische Läsionen zeigen, das Kind unter einem Monat alt sein oder kein bakterielles Wachstum in Kulturen nach 48-72 Stunden nachgewiesen werden. Hier profitieren Kinder von einer gezielten Diagnostik, insbesondere mittels PCR. (38)

Neben der Mortalität senkt ein frühzeitiger Therapiebeginn auch die Morbidität der Patienten. Insbesondere Neugeborene mit HSV-Enzephalitis und disseminierter Erkrankung können leichte bis schwere Einschränkungen zurückbehalten, welche die Alltagsfähigkeit beeinflussen können. Es wird von sprachlichen und/oder motorischen Entwicklungsverzögerungen, Hemiparesen, spastischen Tetraplegien, Epilepsien, Blindheit und Mikrozephalien berichtet. (5,38) Eine akutere Komplikation kann transplantationspflichtiges Leberversagen sein. (40) Bei lokalisierter Erkrankung sind Komplikationen seltener, das Outcome nach einem Jahr ist mit deutlich weniger Langzeitfolgen besser und die Mortalität ist gering. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass eine unbehandelte lokale Infektion sich in eine disseminierte Infektion oder HSV-Enzephalitis aggravieren kann. Schwerere Symptome bei Therapiebeginn sind mit einem schlechteren Outcome assoziiert. (38)

2.4 Literaturdiskussion

Neonatale HSV-Infektionen werden international und auch durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) als relevante Gefahr für Neugeborene angesehen. Aus diesem Grund gab es in den letzten Jahrzehnten verschiedene regionale Erhebungen von Inzidenz und Mortalität. Im Jahr 2017 veröffentlichte die WHO eine erste Schätzung der weltweiten Inzidenz in den Jahren 2010-2015. (3) In den verschiedenen Veröffentlichungen zeigt sich immer wieder, dass die Implementierung eines Therapiestandards mit Aciclovir das Outcome der Neugeborenen deutlich verbessern und die Mortalität senken konnte. Genitale Herpesinfektionen der Mütter unter Geburt konnten in der Mehrzahl der Fälle nicht festgestellt werden. (2,7,41) Die aktuell vorliegende Literatur bezieht sich ausschließlich auf Erhebungen in westlichen Ländern. Es liegen wenige Daten zu neonatalen HSV-Infektionen aus Asien, Afrika, der arabischen Welt oder Südamerika vor. Hier werden vor allem Risikoberechnungen aufgrund der HSV-Inzidenzen und Prävalenzen von Frauen im gebärfähigen Alter vorgenommen, wie auch durch die WHO geschehen. (3)

2.5 Inzidenzen international

2017 wurde die erste, von der WHO unterstützte, Schätzung der globalen Inzidenz von neonatalen HSV-Infektionen vorgenommen. Hierbei wurde eine Berechnung basierend auf Inzidenz und Prävalenz von HSV-Infektionen bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter vorgenommen. Global ergab sich eine Inzidenz von ca. 10/100.000 Lebendgeborenen. Die Schätzung gilt als ungenau und man geht von einer Unterbewertung der Fallzahlen aus. Die geschätzte Inzidenz in dieser Berechnung variiert zwischen 2,7/100.000 und 26,3/100.000 Lebendgeborenen. (3) Bei einer Einteilung in die Regionen Afrika, Amerika, Europa, östlicher Mittelmeerraum, Südostasien und westlicher Pazifik ergibt sich für Afrika die höchste Prävalenz aufgrund einer hohen Prävalenz und Inzidenz von HSV und hoher Geburtenzahl. Die höchste Infektionsrate ist mit 19,9/100.000 Lebendgeborene in Amerika am höchsten angegeben. (3) Unterschiede zeigen sich auch beim HSV-Subtyp. In Afrika und Südostasien dominiert HSV-Typ 2, HSV-Typ 1 ist für weniger als ein Prozent der Infektionen verantwortlich. In Amerika, Europa, Amerika und dem westpazifischen Raum ist HSV-1 als häufigere Ursache identifiziert worden. (3)

In den USA wurden in den vergangenen Jahrzehnten mehrere Erhebungen durchgeführt. Diese waren zum Teil lokal begrenzt oder bildeten nur einzelne Versichertengruppen ab. Im Jahr 2006 und in den Jahren 2003-2014 wurden landesweite Analysen anhand von ICD-9-Kodierungen in Gesundheitsdaten der Krankenhäuser sowie des National Inpatient Sample vorgenommen. (1,42) Die erhobenen Inzidenzen lagen bei 9,6/100.000 Lebendgeborenen 2006 und 7,9-10/100.000 Lebendgeborenen zwischen 2003 und 2014. Innerhalb dieses Zeitraums zeigte sich eine deutliche Zunahme der Fälle von 7,9/100.000 in der Periode 2003-2005 auf 10/100.000 in der Periode 2012-2014. (1) Außerdem wurde eine signifikant höhere Infektionsrate bei afroamerikanischen Kindern von 8,3-17,8/100.000 Lebendgeborenen (1) festgestellt. Die Mortalität lag in den Studien bei 4,1% im Jahr 2006 und bei 7,9% im Beobachtungszeitraum 2003-2014. Dass Kinder aus einkommensschwachen Familien in den USA vermehrt betroffen sind, wird deutlich, wenn man die epidemiologischen Daten, mit denen aus einer Erhebung vergleicht, bei denen Daten von Medicaid Patienten analysiert wurden. Diese Absicherung steht nur einkommensschwachen Bürgern der USA offen. Hier zeigte sich zwischen 2009 und 2015 eine Inzidenz neonataler HSV-Infektionen von 4,7/10.000, also 47/100.000 Lebendgeborenen. Die Mortalität ist mit 6% ähnlich wie bei anderen Erhebungen in den USA im gleichen Zeitraum. (43) Aus einer Analyse der Krankenhausdaten der Jahre 1980-2016 des Seattle Childrens Hospital geht eine Reduktion der Mortalität von 20,9% in den achtziger Jahren auf 5,6% zum Ende des Beobachtungszeitraums hervor. Dies wird mit der zwischenzeitlich etablierten, hochdosierten Aciclovir-Therapie als Standardtherapie begründet. Außerdem habe die Zeit zwischen Symptompräsentation und Diagnose abgenommen. (44)

Sowohl in den USA als auch in Kanada, Australien und Großbritannien waren überproportional häufig Frühgeborene von neonatalen HSV-Infektionen betroffen. (7,45,46) In der Erhebung aus Kanada, welche von Oktober 2000 bis September 2003 durchgeführt wurde, zeigte sich eine Inzidenz von 5,9/100.000 Lebendgeborenen. Allerdings ist die Mortalität mit 15,5% ungewöhnlich hoch. Erfasst wurden die Fälle durch die Meldung über das Canadian Paediatric Surveillance Programm und das anschließende Zusenden eines Fragebogens. Insgesamt wurden 58 Fälle gemeldet, der Meldezeitraum wurde auf die ersten 60 Lebensstage erweitert. Es waren überproportional häufig Kinder von Müttern unter 20 Jahren betroffen, bei nur einer Mutter wurde eine genitale Herpesläsion festgestellt. HSV-Typ 1 war mit 62,5% die häufigere Virusvariante. In den meisten Fällen wurde eine lokale Infektion beobachtet. Bei disseminierten Infektionen waren unterschiedliche Organsysteme betroffen, insbesondere Leber und Lunge. 14 Kinder zeigten im Follow-Up nach zwei Monaten neurologische Einschränkungen wie beispielsweise Krampfanfälle oder Entwicklungsverzögerungen. (7)

Die Studie in Australien wurde ebenfalls als Beobachtungsstudie durch die Australian Paediatric Surveillance Unit durchgeführt. Auch hier wurde nach Meldung eines Falls ein Fragebogen zur weiteren Evaluation versandt. Der Beobachtungszeitraum ging von 1997 bis 2011. Die Inzidenz lag im Schnitt bei 3,27/100.000 Lebendgeborenen, die Mortalität bei 18,8%. Ab der Einführung der standardisierten Aciclovir-Therapie im Jahr 2002 kam es zu einer signifikanten Abnahme der Mortalität. (46) Insgesamt wurden 131 Fälle neonataler HSV-Infektion gemeldet. In 4 Fällen gibt es Hinweise auf eine intrauterine Infektion des Kindes, bei 37 Müttern wurde ein aktiver Genitalherpes um den Geburtszeitraum herum beobachtet. In 13 Fällen handelte es sich dabei um Erstinfektionen. Auch hier waren die Mütter im Vergleich mit den Müttern aller Lebendgeborenen signifikant häufiger unter 20 Jahre alt. HSV-Typ 1 konnte in 62,7% der Fälle nachgewiesen werden, der Anteil nahm im Verlauf der Beobachtung zu. (46)

In der Beobachtungsstudie der British Paediatric Association Surveillance Unit wurden Erkrankungsfälle in den Jahren 1986 – 1991 dokumentiert. Die Erhebung liegt am längsten zurück und wurde vor der Einführung der Aciclovirtherapie beendet. Die festgestellte Inzidenz ist mit 1,65/100.000 Lebendgeborenen sehr niedrig. Allerdings liegt die Mortalität bei 25%. Tookey und Peckham berichten von 76 Fällen im Beobachtungszeitraum. In 15 Fällen wurde eine aktive Herpesinfektion mit oralen Läsionen in der direkten Umgebung der Kinder

beobachtet, in einem Fall bei einem Mitarbeitenden der behandelnden Klinik. Die Mütter waren auch hier häufig (39%) unter 21 Jahre alt. (45)

In den Niederlanden wurden laut einer Veröffentlichung von Hemelaar et al. aus dem Jahr 2014 in den Jahren 2006-2011 eine Inzidenz von 4,7/100.000 Lebendgeborenen festgestellt. Es wurden 38 Fälle gemeldet. Die Mortalität wird mit 14,7%, also 5 infizierten Kindern, angegeben. In einer Vorstudie von 1981-2005 lag die Inzidenz bei 2-3,2/100.000 Lebendgeborenen. Der beobachtete Anstieg wird durch eine geringere Durchseuchung mit HSV-Typ 1 und dadurch entstehend ein höheres Risiko für eine Erstinfektion in der Schwangerschaft erklärt. (41)

Die niedrigste Inzidenz wird in einer Erhebung aus der Schweiz in den Jahren 2002-2008 berichtet. Sie lag bei 1,6/100.000 Lebendgeborenen. Dies entspricht 7 nachgewiesenen neonatalen HSV-Infektionen im Studienzeitraum. In einem Fall verstarb das Kind, in zwei Fällen wurden neurologische Einschränkungen bei Entlassung berichtet. Die Feststellung von Fällen erfolgte wie in anderen Studien als aktive Beobachtung durch die Meldung über die Swiss Paediatric Surveillance Unit mit anschließender Übersendung eines Fragebogens. Zusätzlich wurde retrospektiv nach ICD-10-Kodierungen für neonatale HSV-Infektionen in Patientendaten gesucht. Die niedrige Inzidenz wird durch ein höheres Alter der Mütter in der Schweiz erklärt, wodurch eine Erstinfektion mit einem Herpesvirus weniger wahrscheinlich wird. Als Infektionsquelle wurde in einem Fall eine orale Läsion durch HSV im direkten familiären Umfeld identifiziert. (2)

Koren et al. veröffentlichten einen Bericht zu neonatalen HSV-Infektionen in Israel im Zeitraum von 2001 bis 2007. Die Feststellung der Fälle erfolgte durch die Überprüfung von Krankenakten bei Patienten im Alter unter 30 Tagen in den fünf großen medizinischen Zentren Israels, im Anschluss erfolgten Telefoninterviews mit den Eltern der betroffenen Kinder. Es wurden 22 Fälle identifiziert. Dies ergibt eine Inzidenz von 8,4/100.000 Lebendgeborenen. In den meisten Fällen zeigte sich eine Hautläsion ohne disseminierten Verlauf oder ZNS-Beteiligung. HSV-Typ 1 war für 76,1% der Fälle verantwortlich. Es wurde zweimal von vorzeitigem Blasensprung und viermal von mütterlichem Fieber unter der Geburt berichtet. Eine genitale Herpesmanifestation im Geburtszeitraum oder davor war bei keiner Mutter bekannt. In fünf Fällen wurden Herpesläsionen im Bereich der Kopfhaut nach Vakuumextraktion berichtet, in sieben Fällen traten genitale Läsionen bei neugeborenen Jungen nach Durchführung der rituellen jüdischen Beschneidung auf. (8)

Für den afrikanischen Kontinent liegt eine Schätzung zum Risiko neonataler HSV-Infektionen für Neugeborene in Kilifi in Kenia vor. Hier wurde die Prävalenz von HSV-Typ 2-Infektionen bei Frauen zwischen 15 und 34 Jahren erhoben und daraus eine Schätzung für Inzidenz von HSV-2 bei schwangeren Frauen und neonatale HSV-Infektionen berechnet. Die Rechnung ergab eine Inzidenz für neonatale HSV-Infektionen von 33/100.000 Lebendgeborenen in der Region Kilifi. Es wurde nur die Übertragung durch HSV-2 Erstinfektionen betrachtet, Reaktivierungen und HSV-1-Infektionen wurden nicht einberechnet. (47)

3 Material und Methodik

3.1 Material

Zur Abschätzung der Inzidenz neonataler HSV-Infektionen in Deutschland und deren Folgen habe ich in dieser Arbeit zwei Datensätze ausgewertet. Einerseits wurden Daten der durchgeführten ESPED-Erhebung (Abschnitt 4.1.1) ausgewertet, andererseits habe ich einen Abgleich mit Daten des statistischen Bundesamts (Abschnitt 4.1.2) durchgeführt, um eine Unterschätzung der Zahlen durch mangelnde Rückmeldungen zu vermeiden.

3.1.1 ESPED-Erhebung

Im Rahmen einer Querschnittsstudie wurden im Zeitraum von Januar 2017 bis Dezember 2018 deutschlandweit Kinderkliniken im Rahmen eines Forschungsinteresses vom Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Schwerpunkt Neonatologie, unter der Leitung des Oberarzt Dr. med. André Kidszun angeschrieben. Die Daten wurden in Form einer ESPED-Erhebung in den Jahren 2017 und 2018 aus Kinderkliniken in Deutschland. Der Antrag hierfür kann unter folgendem Link eingesehen werden:

https://www.unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/esped/Expose_Beendet/Expose_-_NeoHSV.pdf_7.pdf

ESPED ist eine deutschlandweite Erhebungseinheit, in deren Rahmen Kinderkliniken gebeten werden bei bestimmten Diagnosen in ihrem Haus eine Meldung zu tätigen und im Folgenden einen Fragebogen mit weiteren Angaben zu Patienten und Krankheitsverlauf auszufüllen. Um Meldung wurden die Kinderkliniken für folgende Falldefinition gebeten: „Kinder mit positiver HSV-PCR oder HSV-Kultur aus Haut-, Schleimhaut-, Bläschen- oder Konjunktivalabstrich, Blut oder Liquor, die bei Diagnose ≤ 60 Tage alt waren.“

Einschlusskriterien waren also eine positive virologische Testung auf das HS-Virus mittels PCR oder Kultur und ein Alter unter 60 Tagen bei Diagnosestellung. Ausgeschlossen wurden Datensätze älterer Kinder und nicht virologisch gesicherter Verdachtsfälle.

Bei gemeldeter Erkrankung erfolgte die Zusendung eines Dokumentationsbogens an die behandelnden Ärzte. Dieser beinhaltet demografische und anthropometrische Daten wie Alter, Geschlecht und Körpermaße der betroffenen Kinder und Angaben zu Krankheitsmanifestation inklusive Symptomatik, Diagnostik und dem virologischen Nachweis von HSV. Es wurde eine Anamnese bezüglich Vorerkrankungen und prädisponierenden Faktoren erhoben, welche eine anamnestische Abklärung mütterlicher (Alter, Herpes genitalis sub partu, HSV-Antikörper), familiärer (akute mukokutane HSV-Infektion im familiären Umfeld) und geburtlicher (Geburtsmodus, früher Blasensprung) Risikofaktoren beinhaltet. Der letzte Abschnitt des Dokumentationsbogens befasst sich mit der durchgeführten antiviralen Therapie und dem Outcome der Patienten. Die meisten der Variablen sind kategoriale Variablen, das Alter der Kinder und der Mütter sowie andere Zeitangaben sind numerisch. Prädiktoren oder Confounder sind nicht bekannt.

Insgesamt wurden 48 Fälle gemeldet, wobei bei drei Kindern die Einschlussbedingungen nicht erfüllt wurden und bei acht Kindern die Dokumentationsbögen nicht zurückgesendet wurden. Es bleiben 37 Fallberichte aus ganz Deutschland zur Auswertung, welche vollständig in diese Arbeit übernommen wurden.

Primär sollte mit der Datenerhebung die Frage der neonatalen HSV-Inzidenz in Deutschland beantwortet werden. Als sekundäre Ergebnisse habe ich in dieser Arbeit die angegebene Symptomatik, das Outcome und mögliche Übertragungswege betrachtet.

Die Daten stammen von behandelnden ÄrztInnen der gemeldeten Kinder. Die kategorialen Variablen sind durch den standardisierten Fragebogen untereinander vergleichbar, Messmethoden in Alter, Größe und Gewicht ebenfalls. Laborparameter wurden ebenfalls als kategoriale Variablen abgefragt, die Angabe für erhöhte oder erniedrigte Werte entsprechen allgemeingültigen Grenzwerten.

Im Anhang sind Ausschnitte der ESPED-Jahresberichte zum Thema „neonatale HSV-Erkrankungen“ der Jahre 2017 und 2018 einsehbar. Sie beantworten die Fragen nach Inzidenz, Verteilung der HSV-Subtypen, möglicher Übertragungswege, Schwere der neurologischen Beeinträchtigung und klinischem Verlauf mit kurzen Zwischenergebnissen.

3.1.2 ESPED-Fragebogen

Der ESPED-Fragebogen wurde an Kliniken versandt, welche im Rahmen der Erhebung einen Fall von neonataler HSV-Infektion gemeldet hatten und die Einschlusskriterien (siehe oben) erfüllten. Er ist in sechs Abschnitte gegliedert. Im ersten Abschnitt werden die Patientendaten erhoben, also Geburtsdatum, Geschlecht, Alter bei Symptombeginn, Aufnahme und Therapiebeginn, Körpermaße bei Geburt, in welcher Schwangerschaftswoche das Kind geboren wurde und ob es ein Mehrling war.

Abschnitt zwei beschäftigt sich mit der Krankheitsmanifestation. Hierzu zählen die gezeigten Symptome, die bestimmten Laborparameter wie beispielsweise CRP, Leukozyten und Gerinnungsparameter sowie eine Abfrage der apparativ durchgeführten Diagnostik.

In Abschnitt drei wird genauer auf die Anamnese des Kindes bezüglich weiterer Grunderkrankungen und Risikofaktoren eingegangen. Hier wird auch eine genauere Anamnese zu Geburt, HSV bei der Mutter und in der Familie vorgenommen.

Abschnitt vier fragt den virologisch erbrachten Nachweis der Infektion ab und Abschnitt fünf die durchgeführte Therapie und das Outcome der erkrankten Neugeborenen. In Abschnitt 6 ist Platz für weiterführende Anmerkungen, Kommentare und Erläuterungen. Der Fragebogen kann im Anhang eingesehen werden.

3.1.3 Daten des statistischen Bundesamts nach ICD 10-Abrechnung der Krankenkassen

Der andere Teil der verwendeten Daten wurde durch Abfragen beim statistischen Bundesamt Deutschland (DESTATIS) gewonnen. Diese Daten entstehen durch Abrechnungen der gesetzlichen Krankenkassen nach ICD 10 Kodierung. Kinder, welche privat krankenversichert sind, können in den Abfragen nicht erfasst werden. Die Daten bilden einen Bevölkerungsquerschnitt aus den Jahren 2000-2017 ab. Es fand keine Nachverfolgung oder direkte Befragung der Patienten statt.

Die erste Abfrage erfolgte für die Codierungen B00.0 bis B00.9 welche die Infektionen durch Herpes-Viren [Herpes simplex] verschlüsseln. Hier wurden die Anzahl der Fälle in den Jahren 2000 bis 2017, die in diesen Jahren aufgetretenen Sterbefälle mit dieser Diagnose und die Liegedauer der Patienten ermittelt. Die Abfrage wurde auf Kinder unter einem Jahr eingegrenzt. Eine weitere Eingrenzung auf ein Alter unter 60 Tagen lässt die Abfrage nicht zu. Die zweite Abfrage erfolgte für die Codierung P35.2, welche von gesetzlichen Krankenkassen bei einer angeborenen Infektion durch Herpes-simplex-Viren abgerechnet wird. Hier wurden für die Jahre 2017 und 2018 die Anzahl der Fälle und ebenfalls die Liegedauer abgefragt, um eine direkte Inzidenz zu ermitteln.

Die beiden Datensätze sind nicht direkt vergleichbar, da die Altersbeschränkungen nicht identisch festgelegt werden konnten und bei den über ESPED erhobenen Daten nicht bekannt ist, mit welcher ICD10 Kodierung die Patienten geführt wurden und wie sie versichert sind. Da sich die Abfrage beim statistischen Bundesamt mit der ESPED-Erhebung zeitlich deckt, ist davon auszugehen, dass teilweise die gleichen Patienten erfasst wurden.

Außerdem wurden allgemeine demographische Daten wie die Zahl der Geburten und der Säuglingssterbefälle in den entsprechenden Jahren über das statistische Bundesamt, sowie die Anzahl der Mütter im Alter unter 20 über das europäische Register Eurostat, ermittelt.

3.2 Methodisches Vorgehen

Alle erhobenen Daten werden mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 27) erfasst und analysiert.

In dieser Arbeit kamen Verfahren der deskriptiven Statistik zur Anwendung. Die statistische Analyse bestand in der Auswertung kategorialer Variablen. Es wurde die Verteilung von Risikofaktoren zur Ansteckung ermittelt und eine Aufstellung der Symptome, diagnostischen Parameter und der Krankheitsverläufe vorgenommen. So entstand eine Charakterisierung der Patientengruppen und ihrer Risikofaktoren. Hierbei wurde besonderes Augenmerk auf die Verteilung der HSV-Subtypen 1 und 2 gelegt und mittels Kreuztabellen versucht, eine Einflusstendenz auf Infektionslokalisation und Nachweismaterial darzustellen, um Schwerpunkte im Übertragungsweg zu ermitteln.

3.2.1 Analyse zur Gewinnung sekundärer Ergebnisse

Die Möglichkeit einer nosokomialen Infektion sollte über den Ausschluss anderer Infektionswege geprüft werden. Hierfür wurde der Datensatz auf Kinder eingegrenzt, welche seit ihrer Geburt dauerhaft hospitalisiert waren. Bei ihnen wurden die weiteren abgefragten Ansteckungswege überprüft und so Kinder ausgeschlossen, welche am wahrscheinlichsten durch vertikale Transmission durch die Familie oder durch eine Exposition unter der Geburt mit dem HS-Virus infiziert wurden. Diese Patienten wurden ebenfalls aus dem Datensatz gefiltert und die verbliebenen Fälle auf den Zeitpunkt des Symptombeginns überprüft. Als nosokomiale Infektionen gelten in der Regel Infektionen, welche nach 48 Stunden oder mehr in stationärer Behandlung auftreten.

Ein weiterer Schwerpunkt wurde auf den Outcome der behandelten Kinder gelegt. Hier wurden die Patienten auf nach den angegebenen Umständen ihrer Entlassung in die Gruppen „Folgeschäden“ inklusive der verstorbenen Kinder, „gesund“ bei keinen Angaben oder einem geplanten neurologischen Follow-Up und „verlegt“ eingeteilt. Kinder, welche bereits zum Zeitpunkt der Verlegung Organschäden aufwiesen, wurden der Gruppe „Folgeschäden“ zugeordnet, nicht der Gruppe „verlegt“.

Ob Reife des Kindes, Geschlecht, Infektionslokalisation, HSV-Subtyp oder Dauer von Symptombeginn bis Therapiebeginn einen Einfluss auf das Outcome haben könnten, wurde mittels Kreuztabellen analysiert.

Auf Grund des kleinen, hauptsächlich kategorialen Datensatzes sind die Ergebnisse nicht signifikant. Da in keiner der Variablen eine annähernde Normalverteilung vorliegt, konnten weitere statistische Verfahren nicht angewandt werden.

Für die quantitativen Variablen „Alter des Kindes“, „Alter bei Symptombeginn“ und „Zeit zwischen Symptombeginn und Behandlungsbeginn“ wurden ein Mittelwert und ein Median ermittelt.

Die Berechnung von Inzidenz erfolgte im Vergleich zur Gesamtmenge der geborenen Kinder im entsprechenden Jahr. Die Zahl der Geburten in Deutschland wurde durch das statistische Bundesamt ermittelt. Angegeben wird der Wert in Bezug auf 100.000 Lebendgeborene.

4 Ergebnisse

4.1 Inzidenz in Deutschland 2017 und 2018

4.1.1 DESTATIS

Die Abfrage beim statistischen Bundesamt in Wiesbaden ergab eine Inzidenz von 31 Fällen im Jahr 2017 und 29 Fällen im Jahr 2018 die unter der Diagnose P35.2 (angeborene Infektion durch Herpesviren) nach ICD-10 von Krankenkassen abgerechnet wurden. Dies entspricht einer Inzidenz von 3,95/100.000 bzw. 3,68/100.000 Lebendgeborenen.

Neben den Fallzahlen wurde auch die Dauer des Krankenhausaufenthalts abgefragt. Diese erstreckt sich von Stundenfällen (2) bis zu einer Liegedauer von über 71 Tagen (1 Fall, max. 182 Tage). Allerdings kann eine Komorbidität als Ursache verlängerter Aufenthalte nicht

ausgeschlossen werden, da keine weiteren Krankheitsdaten mit den Abrechnungsdaten der Krankenkassen in Verbindung gebracht werden können.

Tabelle 1: Häufigkeit der Aufenthaltsdauer in Tagen

	2018	2017
alle Fälle	29	31
Stundenfälle		2
1 Tag	1	
2 Tage	3	2
3 Tage	3	
4 Tage	4	3
5 Tage		1
6 Tage		2
7 Tage	3	2
8 - 9 Tage	1	2
10 - 12 Tage	7	2
13 - 14 Tage	2	3
15 - 21 Tage	3	6
22 - 28 Tage	1	5
29 - 35 Tage		
36 - 42 Tage		1
43 - 70 Tage		
71 - 182 Tage	1	

Eine weitere Abfrage erfolgte für die ICD-10-Verschlüsselungen B00.0-B00.9. Für die Jahre 2000 bis 2017 wurden die Fallzahlen, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Sterbefälle für Kinder unter einem Jahr ermittelt, die auf Grund der Diagnosen B00.0-B00.9 behandelt wurden. Die Zahl der Kinder mit einer B00.-Diagnose lag zwischen 265 und 466 Fällen pro Jahr bei Kindern unter einem Jahr. Insgesamt wurden für diese Alterskohorte 6172 Fälle in 18 Jahren registriert. Dies entspricht einem durchschnittlichen Wert von 342,89 Fällen pro Jahr. Im Jahr 2017 wurden 385 Fälle durch die Krankenkassen abgerechnet, dies entspricht einer Rate von 49,05/100.000 Lebendgeborenen. Unterformen der Infektionen durch Herpesviren schlüsselten sich im Jahr 2017 wie folgt auf:

Tabelle 2: Häufigkeit der Diagnose nach ICD-10-Code

Bezeichnung	Anzahl Fälle (%)
B00 Infektionen durch Herpesviren [Herpes simplex]	383 (100)
B00.0 Ekzema herpeticum Kaposi	34 (8,9)
B00.1 Dermatitis vesicularis durch Herpesviren	22 (5,7)
B00.2 Gingivostomatitis herpetica und Pharyngotonsillitis herpetica	242 (63,2)
B00.3 Meningitis durch Herpesviren	13 (3,4)
B00.4 Enzephalitis durch Herpesviren	16 (4,2)
B00.5 Augenkrankheit durch Herpesviren	7 (1,8)
B00.7 Disseminierte Herpesvirus-Krankheit	5 (1,3)
B00.8 Sonstige Infektionsformen durch Herpesviren	11 (2,9)
B00.9 Infektion durch Herpesviren, nicht näher bezeichnet	33 (8,6)

In den meisten Fällen wurde eine Gingivostomatitis herpetica und/oder Pharyngotonsillitis herpetica festgestellt (63,19%). Die neurologisch beeinträchtigenden Meningitiden und Enzephalitiden machten gemeinsam unter 10% der Erkrankungsfälle aus. Eine disseminierte Infektion lag nur in 5 Fällen, also 1,31% der Fälle, vor.

Die Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug bei Patienten mit der Diagnose B00.2 im Jahr 2017 maximal 10-12 Tage. Bei Enzephalitiden wurden stationäre Verweildauern von bis zu über einem Monat registriert. Die folgende Tabelle schlüsselt die einzelnen Verweildauern auf.

Tabelle 3: Dauer des Krankenhausaufenthalts aufgeschlüsselt nach ICD-10 Code

	B00.	B00.0	B00.1	B00.2	B00.3	B00.4	B00.6	B00.7	B00.8	B00.9
Alle Fälle	383	34	22	242	13	16	7	5	11	33
Stunden-Fälle	5			3						2
1 Tag	42	1	2	38						1
2 Tage	77	1	2	69	2					3
3 Tage	78	1		67	1	2	3		1	3
4 Tage	41	1	2	27	2	3		1		5
5 Tage	32	6	1	15	2				2	6
6 Tage	23	6	6	7	1		1		1	1
7 Tage	23	6	3	5	2		3			4
8 - 9 Tage	26	6	3	9	1	1		2	2	2
10 -12 Tage	13	1	2	2				1	3	4
13 -14 Tage	5	3							1	1
15 -21 Tage	10	1	1		1	5		1	1	
22 -28 Tage	6	1			1	3				1
29 -35 Tage	1					1				
36 -42 Tage	1					1				

In dem abgefragten Zeitraum wurde in 10 Fällen eine B00.-Diagnose als Todesursache registriert. Einer dieser Fälle liegt im Jahr 2017, was sich mit den Ergebnissen der ESPED-Erhebung deckt. Dies entspricht 0,556 Todesfällen pro Jahr und einer Sterblichkeitsrate von 0,162% unter den Erkrankten über einen Zeitraum von 18 Jahren. Betrachtet man nur das Jahr 2017, liegt die Sterblichkeitsrate bei Kindern unter einem Jahr mit einer Diagnose aus dem Spektrum der HSV-Infektionen (B00. - B00.9) bei 0,260%.

4.1.2 ESPED

In der ESPED-Erhebung zu neonatalen HSV-Infektionen aus den Jahren 2017 und 2018 gab es 37 rückläufige Fragebögen und somit 37 registrierte Fälle, inklusive eines Zwillingspaars. 13 der erfassten Kinder wurden im Jahr 2018 geboren, 22 im Jahr 2017 und zwei im Jahr 2016. Die 2016 geborenen Kinder wurden im Dezember geboren und sind deswegen

vermutlich im Januar erkrankt oder wurden nach dem Jahreswechsel (noch) behandelt und aus diesem Grund erfasst. Ihre Fälle werden in den Berechnungen im Jahr 2017 berücksichtigt. Daraus ergibt sich eine Inzidenz von 3,1/100.000 Lebendgeborenen bzw. 1,7/100.000 Lebendgeborenen für die Jahre 2017 und 2018. Im Durchschnitt liegt die Inzidenz bei 2,4/100.000 Lebendgeborenen.

Im Jahr 2017 wurden 2 Todesfälle im Rahmen der Abfrage gemeldet, wobei bei einem Kind eine Grunderkrankung vorlag. Im Jahr 2018 gab es keine gemeldeten Todesfälle. Dies entspricht einer Sterberate von 8,3% unter den Erkrankten im Jahr 2017 und 5,4% unter den gemeldeten Fällen insgesamt. Pro 100.000 Lebendgeborenen verstarben in Deutschland somit 0,3 Kinder unter 60 Tagen im Jahr 2017 an oder mit einer HSV-Infektion.

4.2 Patientenkollektiv

4.2.1 Epidemiologische Daten

Im Fragebogen der ESPED-Erhebung sind verschiedene demographische Daten der Patienten erhoben. Ihr Geburtszeitpunkt lag zwischen Anfang Dezember 2016 und Ende Dezember 2018 und fasst somit 2 Jahre. 20 der 37 geborenen Kinder sind männlichen Geschlechts, 17 weiblich. Dies entspricht einer prozentualen Verteilung von 54,1% zu 45,9%. Bei Symptombeginn erstreckt sich die Altersspanne von minimal 0 Tagen (Symptome ab Geburt/Geburtstag) bis maximal 52 Tagen. Der Mittelwert des Alters liegt bei 13,6 Tagen, der Median bei 9 Tagen. Bereits am Tag der Geburt betroffen waren 4 Patienten. Bei 10 Kindern traten keine Symptome auf oder der Symptombeginn ist nicht bekannt. Die Diagnose wurde durch Labortests gesichert und/oder die Kinder auf Grund einer Erkrankung der Mutter behandelt.

Nach 37 + 0 Schwangerschaftswochen geboren, gelten Neugeborene als reif geboren. Dies trifft in der Umfrage auf 29 Patienten (78,4%) zu, 7 Patienten wurden früher geboren (18,9%), bei einem ist der Geburtszeitpunkt unbekannt.

Die Behandlung der Patienten begann frühestens im Alter von einem Tag und spätestens am 52. Lebenstag. Der Mittelwert des Alters bei Behandlungsbeginn liegt bei 14,0 Tagen, der Median bei 10 Tagen. Der Abstand zwischen Symptom- und Behandlungsbeginn variiert zwischen 0 und 13 Tagen. Der Mittelwert hierfür liegt bei 3,1 Tagen, der Median bei 2 Tagen. Da bei 10 Kindern keine Symptome auftraten oder der Symptombeginn unklar ist, ist für diese auch kein zeitlicher Abstand zwischen Symptom- und Behandlungsbeginn bekannt.

Die folgende Tabelle fasst die demographischen Daten der Patienten zusammen:

Tabelle 4: Demographische Daten der Patienten der ESPED-Erhebung

Charakteristika		Anzahl
Geschlecht	männlich	20
	weiblich	17
reif geboren	ja	29
	nein	7
	unbekannt	1
Alter Symptombeginn (Tage)	unbekannt	10
	Median	9
	Mittelwert	13,6
	Minimum	0
	Maximum	52
Alter Behandlungsbeginn (Tage)	Median	10
	Mittelwert	14,0
	Minimum	1
	Maximum	52
Zeit zwischen Symptomen und Behandlungsbeginn	unbekannt	10
	Median	2
	Mittelwert	3,1
	Minimum	0
	Maximum	13

4.2.2 Charakteristika von Geburt und Müttern

Als Charakteristika der Mutter wurden Altersgruppen und mütterliche Risikofaktoren in dem ESPED-Fragebogen erfasst. Außerdem wurden bestimmte geburtsbezogene Daten abgefragt. N beträgt für die Mütter nur 36, da ein Zwillingsspaar in der Umfrage erfasst wurde. Sobald die Daten sich aber auf kindliche Faktoren beziehen (z.B. sobald Risikofaktoren bewertet werden), wird diese Mutter für jedes Kind einzeln in die Rechnungen einbezogen. Beim mütterlichen Alter wurde nach einem Alter unter 20 Jahren oder über 35 Jahren zum Zeitpunkt der Geburt gefragt. Alle Frauen, die nicht einer der beiden Gruppen zugeordnet werden konnten, werden in einer Gruppe zusammengefasst. Ihr Alter ist in zwanzig Fällen unbekannt oder liegt zwischen 20 und 35 Jahren (10 Fälle). Zu dieser Gruppe gehören 30 der 36 Mütter. 4 Mütter sind unter 20 Jahren (11,1%) und 2 Mütter über 35 Jahre. Der Anteil der Mütter unter 20 Jahren in Deutschland betrug im Jahr 2017 1,56% und im Jahr 2018 1,39%. (48)

Die Geburt der Kinder erfolgte in 22 Fällen vaginal und in jeweils 4 Fällen per Sectio oder vaginal-operativ. In 6 Fällen ist der Geburtsmodus unbekannt. Diese Daten wurden erhoben, um bei Müttern mit einem aktiven Herpes genitalis Rückschlüsse auf die Übertragung unter der Geburt zu ziehen.

Zu welchem Zeitpunkt der Blasensprung erfolgte ist in 50% der Fälle unbekannt. (18 Geburten) In 2 Fällen (5,6%) erfolgte er mehr als 18 Stunden vor der Geburt, in 16 Fällen (44,4%) lag der Abstand zwischen Blasensprung und Geburt unter 18 Stunden. Ein verlängerter Abstand zwischen Blasensprung und Abnabelung wurde in der Vergangenheit als Risikofaktor für die Übertragung von Infektionen von Mutter auf Kind benannt.

Tabelle 5: Vorliegen bekannter maternaler Risikofaktoren in absoluten Zahlen

Charakteristika		Anzahl
Alter der Mutter	unbekannt oder zwischen 20 und 35	30
	< 20	4
	> 35	2
Geburtsmodus	vaginal	22
	Sectio	4
	vaginal-operativ	4
	unbekannt	6
Blasensprung > 18h vor Entbindung	ja	2
	nein	16
	unbekannt	18
Aktive genitale HSV-Infektion	ja	3
	nein	26
	unbekannt	7
HSV-Antikörper vorhanden	ja	5
	nein	5
	unbekannt	26

4.3 Klinische Präsentation

Die klinische Präsentation der in der ESPED-Erhebung erfassten Kinder war vielfältig.

Die erste Übersicht liefert einen Blick auf die Hauptlokalisationen der HSV-Infektionen. Hierbei wurde zwischen Haut- bzw. Schleimhautläsionen, einer Lokalisation am Auge, im ZNS oder einer disseminierten Erkrankung unterschieden. Bei 21 Patienten war die Erkrankung auf Haut oder Schleimhaut beschränkt, in 2 Fällen war das Auge betroffen, 8 Kinder zeigten eine isolierte ZNS-Erkrankung wie eine HSV-Meningitis oder -Enzephalitis und bei 4 Patienten disseminierte die Infektion. Bei 2 Patienten ist die Lokalisation der Läsion unbekannt.

Die Symptomatik der Kinder unterschied sich ebenfalls. Von den folgenden Symptomen wurden zwischen null (10 Fälle) und fünf Symptome (3 Fälle) bei einem Patienten beobachtet: Fieber $>38^{\circ}\text{C}$, Krampfanfälle, Tachypnoe oder Dyspnoe, Apnoe, Kreislaufstörungen, Apathie, Trinkschwäche, unspezifische Symptome.

Die folgende Tabelle zeigt, welches Symptom wie häufig beobachtet wurde, wobei bei jedem Fall individuelle Symptomkombinationen auftraten.

Tabelle 6: Häufigkeit von gezeigten Symptomen und Infektlokalisationen

Charakteristika		Häufigkeit absolut
Symptome	Fieber $>38^{\circ}\text{C}$	5
	Krampfanfälle	6
	Tachypnoe oder Dyspnoe	6
	Apnoe	5
	Kreislaufstörungen	7
	Apathie	4
	Trinkschwäche	7
	Mukokutane Herpesbläschen	10
	Unspezifische Symptome	6
	Keine Symptome	10
Infektionslokalisation	SEM	21
	Auge	2
	ZNS	8
	Disseminierte Infektion	4
	unbekannt	2

Am häufigsten (15 Fälle) wurde ein isoliertes Symptom bei Neugeborenen mit einer HSV-Infektion beobachtet, 10 Neugeborenen blieben asymptomatisch. In 12 Fällen trat eine Kombination von zwei bis fünf Symptomen auf. Im Durchschnitt zeigte jedes Kind 1,51 Symptome, der Median lag bei einem Symptom.

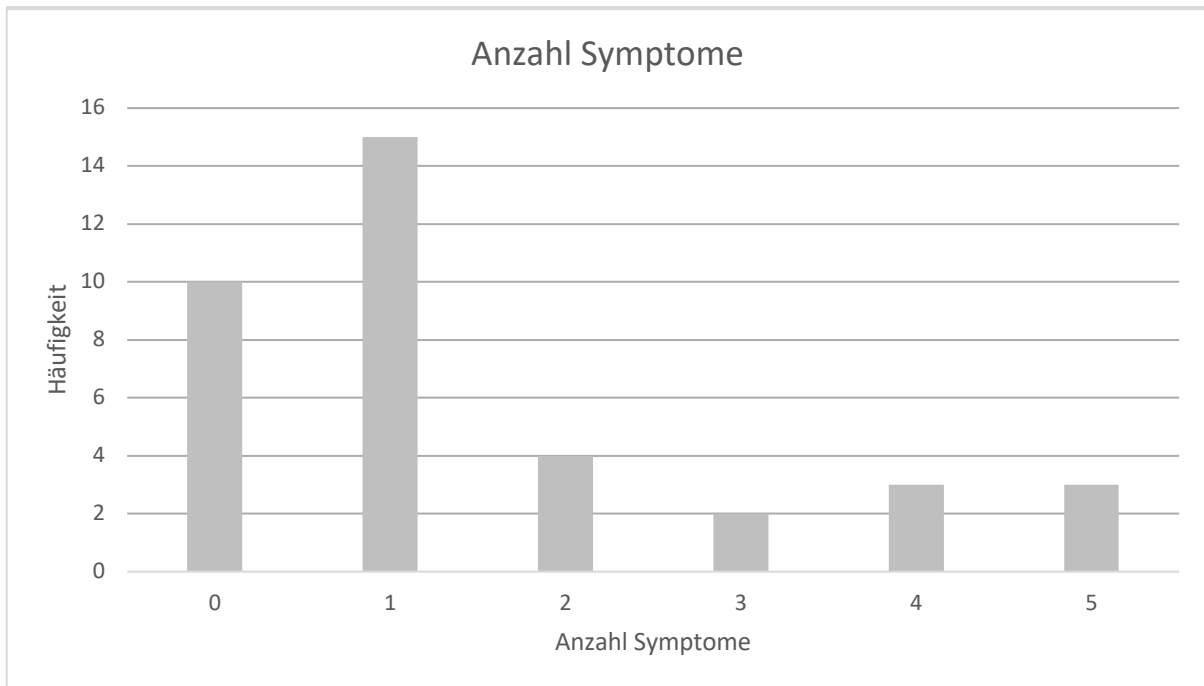


Abbildung 1: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeit von Symptomkombinationen

4.3.1 Labordiagnostik

Neben Symptomen und Infektionslokalisierung wurden diagnostische Vorgänge und deren Ergebnisse in der ESPED-Erhebung abgefragt, um die Schwere des Krankheitsverlaufs einschätzen zu können. Folgende Parameter wurden abgefragt: Leukozytose ($>150.000/\mu\text{l}$), Leukozytopenie ($<5000/\mu\text{l}$), Thrombozytopenie ($<150.000/\mu\text{l}$), Liquorzellzahlerhöhung ($>20/\text{nl}$ bzw. $>9/\text{nl}$), Liquorglucose $<40\text{mg/dl}$, Quickwert erniedrigt oder aPTT erhöht als Zeichen einer Blutgerinnungsstörung, GOT und/oder GPT erhöht als Zeichen einer Leberfunktionsstörung, CrP erhöht ($>15\text{mg/L}$). Eine Übersicht ist in Tabelle 7 einsehbar.

Bei der Labordiagnostik gab es, ähnlich wie bei den Symptomen, unterschiedlich häufig Auffälligkeiten. Bei 21 Kindern waren die Laborergebnisse unauffällig. Bei einem Patienten lagen 5 Laborpathologien vor. Im Mittelwert hatten die Neugeborenen 0,97 auffällige Werte im Labor. Der Median liegt bei null.

4.3.2 Apparative Diagnostik

Neben Laboruntersuchungen wurde abgefragt, inwieweit eine weiterführende neurologische Diagnostik durchgeführt wurde. Hierfür kamen Schädelsonographie, Schädel-MRT und EEG in Frage. Die Schädelsonographie wurde bei 27 der 37 infizierten Kinder durchgeführt. Ein MRT und/oder EEG wurden acht Mal durchgeführt. Pathologische Auffälligkeiten wurden in vier Sonographien, 5 MRTs und 6 EEGs gefunden. Auch hierfür ist eine Übersicht in Tabelle 7 einsehbar.

Tabelle 7: Häufigkeit diagnostischer Auffälligkeiten in absoluten Zahlen

Diagnostik		Häufigkeit absolut
Laborparameter	Leukozyten <5000/ μ l	1
	Leukozyten >15000/ μ l	7
	Thrombozyten <150000/ μ l	5
	Liquorzellzahl >20/nl / >9/nl	3
	Liquorglucose <40mg/dl	2
	Quick erniedrigt / aPTT erhöht	4
	GOT oder GPT erhöht	10
	CRP >15mg/l	4
	Unauffälliges Labor	21
	Schädelsonographie	pathologisch
	unauffällig	23
	Nicht durchgeführt	9
	Durchführung unbekannt	1
Schädel-MRT	pathologisch	5
	unauffällig	3
	Nicht durchgeführt	29
	Durchführung unbekannt	0
EEG	pathologisch	6
	unauffällig	2
	Nicht durchgeführt	29
	Durchführung unbekannt	0

4.3.3 Bestimmung der HSV-Subtypen

Neben den pathologischen Auffälligkeiten wurden auch Ergebnisse zur Bestimmung des HSV-Virus abgefragt. Hierbei wurde, wenn möglich, der Virussubtyp angegeben sowie das Material, aus dem die Virusbestimmung erfolgte. In den meisten Fällen (18 Patienten), lag eine Infektion mit HSV-Typ 1 vor. Typ 2 wurde bei vier Neugeborenen festgestellt, eine Mischinfektion mit HSV-Typ 1 und 2 trat bei zwei Kindern auf.

In den restlichen 13 Fällen wurde keine Subtyp-Bestimmung durchgeführt oder das Ergebnis ist nicht bekannt, ein HSV-Nachweis lag dennoch vor. Diese Ergebnisse sind im Folgenden nochmal graphisch dargestellt:

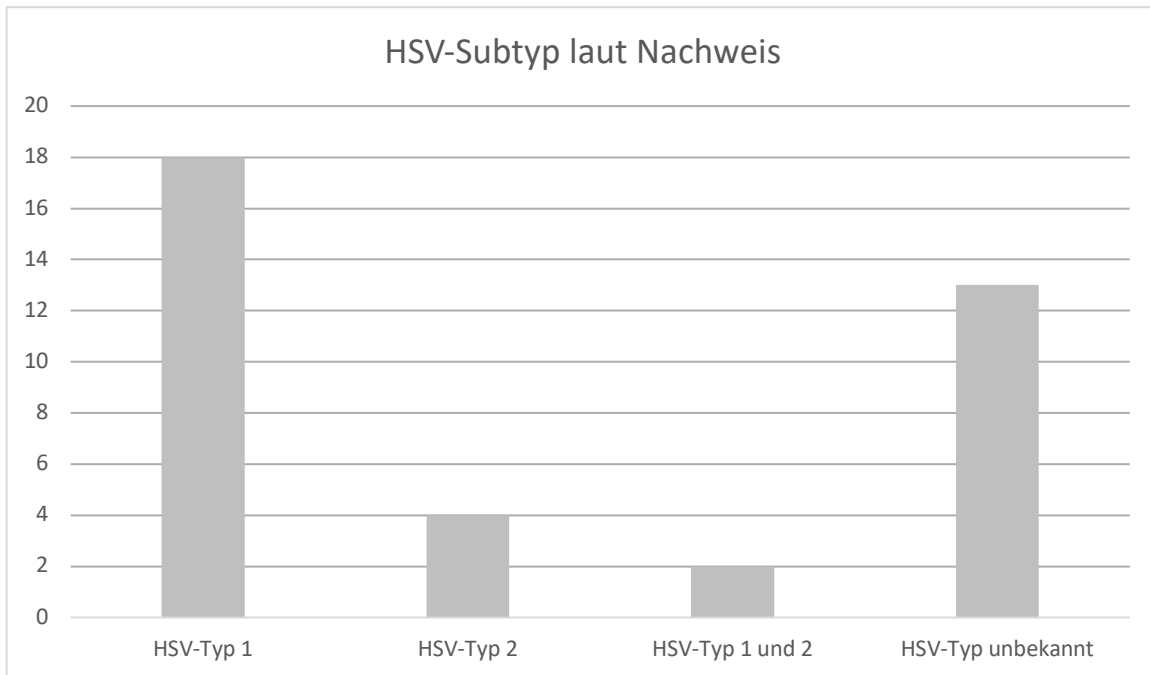


Abbildung 2: Balkendiagramm zur Darstellung der Verteilung der HSV-Subtypen

Auffällig ist hierbei, dass HSV-2 bei den neonatalen Infektion ausschließlich bei Kindern mit einer ZNS-Infektion festgestellt wurde. HSV-Subtyp 1 ist währenddessen bei allen Arten von Infektionen gefunden worden.

Der Virusnachweis gelang aus Haut-/Schleimhaut-/Bläschenabstrich (18 Fälle), Blut (9 Fälle), Liquor (7 Fälle) oder anderem, nicht näher bezeichnetem Material (3 Fälle). Welches Material dabei welchen Subtypnachweis lieferte, ist in der folgenden Tabelle einsehbar:

Tabelle 8: HSV-Subtyp aufgeschlüsselt nach dem Nachweismaterial

	Blut	Liquor	Haut/ Schleimhaut/ Bläscheninhalt	Anderes Material	Gesamt
HSV-Typ 1	5	3	8	2	18
HSV-Typ 2	0	4	0	0	4
HSV-Typ 1 und 2	1	0	0	1	2
unbekannt	3	0	10	0	13

4.4 Familiäre HSV-Erkrankungen und andere Infektionsquellen

Da ein mütterlicher Herpes genitalis bisher als wichtigster Risikofaktor für eine neonatale HSV-Infektion gilt, wurde auch in der ESPED-Erhebung ein Fokus auf diesen Übertragungsweg gelegt. Allerdings hatten nur zwei der 36 Mütter einen gesicherten Herpes genitalis unter der Geburt und bei einer weiteren trat kurze Zeit postpartal die Erstmanifestation einer genitalen HSV-Infektion auf. Bei 26 Müttern wurde kein Herpes genitalis sub partu festgestellt, bei sieben ist unbekannt, ob zum Geburtszeitpunkt eine HSV-Infektion vorlag.

Keine der Mütter wurde erwiesenermaßen vor oder während der Geburt mit Aciclovir behandelt, um eine Übertragung des Herpes-Virus zu verhindern. Bei sechs Frauen ist unbekannt, ob ihnen Aciclovir verabreicht wurde.

Eine HSV-Antikörperbestimmung wurde bei zehn Müttern durchgeführt. Bei fünf wurden Antikörper gegen das Virus nachgewiesen, bei den anderen fünf konnte kein Nachweis erbracht werden. 26 Frauen erhielten keine Antikörperbestimmung.

Deutlich häufiger wurde eine akute, extragenitale Herpesläsion in der Familie erkrankter Kinder festgestellt. Insgesamt in 19 von 36 Fällen war ein familiärer Herpes bekannt, wobei die Mutter 15-mal, der Vater dreimal und einmal ein Geschwisterkind betroffen waren. In 17 der 19 Fälle wurde ein Herpes labiales angegeben, eine Mutter war von einem nasalen Herpes betroffen und bei einer weiteren manifestierte sich die Infektion periorbital. Auch die Mutter des Zwillingspaars hatte einen Herpes labialis. Sie wird für diese Zahlen nur einmal eingerechnet, bei Ansteckungsfällen aus Sicht der Kinder allerdings zweimal als Virusquelle betrachtet.

Bei vier Kindern ist unbekannt, ob in der Familie eine akute Herpesinfektion vorlag, bei elf Kindern konnte anamnestisch keine akute Infektion im familiären Umkreis, weder genital noch extragenital, festgestellt werden. Vier der elf Neugeborenen waren seit Geburt hospitalisiert, sodass für sie auch eine nosokomiale Ansteckung in Frage kommen kann.

Der Symptombeginn lag für zwei der vier Kinder in den ersten zwei Lebenstagen, also unter 48 Stunden nach Beginn des Krankenhausaufenthalts. Für sie kommt eine intrauterine Ansteckung bei asymptomatischer Mutter in Frage. Bei zwei Neugeborenen ohne bekannte familiäre Ansteckungsquelle lag der Symptombeginn später, am dritten und achten Lebenstag. Für diese Kinder wäre eine nosokomiale Ansteckung möglich.

Tabelle 9: Infektionsquellen bei dauerhaft und nicht dauerhaft stationären Patienten

	Seit Geburt stationär	Nicht seit Geburt stationär
Extragenitale HSV-Manifestation in der Familie		
Mutter	6	10
Vater	1	2
Geschwister	0	1
nein	5	8
unbekannt	0	4
Genitale HSV-Manifestation im Geburtszeitraum	1	1

Insgesamt ergibt sich also folgendes Ansteckungsbild aus Sicht der Kinder:

Tabelle 10: Vermutete Infektionsquelle in absoluten Zahlen und in Prozent

	Anzahl (%)
Unter der Geburt	3 (8,1)
Vermutlich Intrauterin	2 (5,4)
Bei Familienmitgliedern extragenital	20 (55,6)
Davon bei der Mutter	16
Davon beim Vater	3
Davon bei Geschwistern	1
Vermutlich nosokomial	2 (5,4)
Unbekannt	10 (32,4)

(Beide Zwillinge eingerechnet, die sich wahrscheinlich jeweils bei ihrer Mutter mit einem Herpes labialis infiziert haben, n=37)

4.5 Therapie und Outcome

Die Therapie von neonatalen HSV-Infektionen erfolgt in der Regel mittels Aciclovir. Wobei die Dosis und Darreichungsform variierten. Es wurden zwischen 13 und 70 mg/kgKG/d Aciclovir verabreicht, bei zwei Kindern ist die Dosierung nicht angegeben worden.

In den meisten Fällen wurde das Aciclovir i.v. verabreicht. In zwei Fällen wurde eine weiterführende orale Therapie nach Entlassung für ein halbes Jahr durchgeführt. Die Dauer der Therapie betrug deswegen zwischen 4 und 205 Tagen, der Median betrug 14 Tage und der Mittelwert 23,9 Tage. In zwei Fällen ist die Dauer der Therapie unbekannt.

Die Behandlung wurde in 28 Fällen auf Normalstation durchgeführt, 8 Neugeborene mussten auf einer Intensivstation behandelt werden, bei 2 ist die stationäre Zuordnung nicht bekannt.

Im Durchschnitt lag die Dauer des Krankenhausaufenthalts bei 17,0 Tagen, wobei die Kinder mindestens 5 Tage und maximal 73 Tage stationär behandelt wurden. Der Median liegt bei 14 Tagen, an welchem auch die meisten Patienten (7 Fälle) entlassen wurden. Bei zwei Patienten ist die Dauer des stationären Aufenthalts nicht bekannt. 12 Kinder waren weniger als 14 Tage in stationärer Betreuung und erhielten somit kürzer als 14 Tage eine Behandlung mit Aciclovir i.v.. Ein Kind verstarb vor Erreichen der Therapiemindestdauer.

Die behandelten Kinder wurden ebenfalls nach ihrem klinischen Verlauf und Entlassungsstatus kategorisiert. Hierbei wurde unterschieden zwischen verstorben, Entlassung mit Organschäden, Entlassung mit antikonvulsiver Medikation, Entlassung mit klinisch neurologischem Defizit, Planung eines neurologischen Follow-Ups, Verlegung und gesunder Entlassung.

Bei einem Kind traten vier der möglichen Zustände ein (Organschäden, antikonvulsive Medikation, klinisch-neurologisches Defizit, neurologisches Follow-Up), bei zwei Kindern drei Zustände und bei zwei Kindern zwei Zustände. Bei drei dieser fünf Kinder wurde unter anderem eine Verlegung in eine andere Klinik zur Weiterbehandlung in die Wege geleitet.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über alle gemeldeten Verläufe:

Tabelle 11: Outcome in absoluten Zahlen (Mehrfachnennung der Fälle möglich)

	Häufigkeit absolut
Verstorben im Rahmen der Behandlung	1
Verstorben an anderer Grunderkrankung	1
Zur weiteren Behandlung verlegt	4
Entlassung mit Organschäden	4
Entlassung mit antikonvulsiver Medikation	2
Entlassung mit klinisch-neurologischem Defizit	2
Neurologisches Follow-up geplant	12
Entlassung gesund	20

Die Verläufe wurden in die Untergruppen „Folgeschäden“, „gesund“ und „verlegt“ unterteilt. Kinder bei denen schon vor der Verlegung ein Folgeschaden wie beispielsweise ein Organschaden bekannt war, wurden in die Gruppe „Folgeschäden“ eingeteilt, Patienten, bei welchen bis auf eine geplante Follow-Up Untersuchung keine Einschränkungen gemeldet wurden, wurden der Gruppe „gesund“ zugewiesen. Zu dieser Gruppe gehörten 29 der Neugeborenen (78,4%). Bei sechs Patienten (16,2%) wurden Folgeschäden festgestellt, wobei eins dieser 6 Kinder verstarb. In einem Fall (2,7%) kam es ohne weitere Informationen zur Verlegung in ein anderes Krankenhaus. Eine Übersicht über die Verteilung ist in Tabelle 12 einsehbar.

Ein Kind war von einer erblichen Grunderkrankung betroffen, an welcher es auch verstarb. Da bei diesem Kind ebenfalls eine HSV-Infektion festgestellt wurde, wurde es in die ESPED Befragung aufgenommen. Ein weiteres Kind verstarb an seiner Infektion. Da insgesamt eins der insgesamt 37 in der ESPED-Erhebung gemeldeten Neugeborenen an der HSV-Infektion verstarb, liegt die Mortalität in dieser Gruppe bei 2,7%.

Tabelle 12: Erkrankungsverlauf gruppiert

	Häufigkeit absolut
Gesund	29
Verlegt	1
Folgeschäden	5
Verstorben an HSV-Infektion	1
Verstorben an Grunderkrankung	1

Reife des Kindes, Geschlecht und HSV-Subtyp haben keinen signifikanten Einfluss auf den Outcome der Patienten. Leichte Einflüsse können auf Grund der niedrigen Fallzahl nicht von zufälligen Ereignissen unterschieden werden. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht.

Tabelle 13: Outcome aufgeschlüsselt nach möglichen Risikofaktoren

		gesund	verlegt	Folgeschäden	Verstorben an anderer Erkrankung
Geburt nach 37 + 0 SSW	ja	24	1	4	0
	nein	4	0	2	1
	unbekannt	1	0	0	0
Geschlecht	Männlich	13	1	2	1
	Weiblich	16	0	4	0
HSV-Subtyp	HSV-1	13	0	4	1
	HSV-2	2	1	1	0
	HSV-1 und HSV-2	2	0	0	0
	Unbekannt	12	0	1	0
Infektionslokalisation	Haut/ Schleimhaut	20	0	0	1
	Auge	2	0	0	0
	ZNS	4	1	3	0
	disseminiert	2	0	2	0
	unbekannt	1	0	1	0

Bei der Infektionslokalisation lässt sich erkennen, dass die Hälfte der Kinder mit einer disseminierten Erkrankung Folgeschäden zurückbehalten, ebenso 37,5% der Kinder mit einer ZNS-Infektion. Diese beiden Lokalisationen wurden bei fünf der sechs Kinder beobachtet, welche von einem schlechten Outcome betroffen sind. Bei dem verbleibenden Neugeborenen ist die Infektionslokalisation unbekannt.

Fast alle Kinder mit einer Haut- oder Schleimhautläsion wurden in die Gruppe der gesund entlassenen Kinder eingeordnet. Eins verstarb an einer anderen Erkrankung.

Bei einem Kind wurde eine Behandlung 13 Tage nach Symptombeginn gestartet, es wurde mit Folgeschäden entlassen. Das an einer HSV-Infektion verstorbene Kind wartete 4 Tage auf Behandlungsbeginn. Bei 10 Kindern ist die genannte Zeitspanne unbekannt. In Tabelle 14 sind die verschiedenen Zeiträume mit dem entsprechenden Outcome aufgeführt.

Tabelle 14: Outcome aufgeschlüsselt nach Länge des therapiefreien Intervalls

	gesund	verlegt	Folgeschäden inkl. Tod	Verstorben an anderer Erkrankung
Zeit zwischen Symptombeginn und Behandlungsbeginn [Tagen]				
0	5	0	2	0
1	3	1	0	0
2	4	0	0	0
3	2	0	0	0
4	2	0	3	0
7	2	0	0	0
9	1	0	0	0
10	0	0	0	1
13	0	0	1	0
Gesamt	19	1	6	1

5 Diskussion

Für das klinische Management von Schwangeren mit einer Herpes-genitalis-Infektion gibt es in Deutschland eine Empfehlung gemäß einer Sk2-Leitlinie. Diese sieht eine Aufklärung von Schwangeren bezüglich der Ansteckungsrisiken und einer vorliegenden Infektion vor. Ein präventives Screening des serologischen Status wird nicht vorgenommen. Außerdem wird bei akuter peripartaler Infektion eine präventive Gabe von Aciclovir und/oder eine Entbindung per Sectio empfohlen. (23) Ob diese Leitlinie Anwendung findet, wurde für diese Arbeit nicht untersucht. Die niedrige Inzidenz neonataler HSV-Infektionen in Deutschland legt allerdings eine gute klinische Praxis nahe.

Die Inzidenz ist bei ESPED-Erhebung und DESTATIS-Erhebung unterschiedlich hoch. Dass bei DESTATIS mehr Fälle registriert wurden als in der ESPED-Erhebung aufgeführt sind, ist möglicherweise durch die Altersdifferenz zu erklären. Während in der ESPED-Erhebung das Alter maximal 60 Tage betrug, konnten die Daten des statistischen Bundesamts für die Diagnosen B00.x nicht weiter eingegrenzt werden als auf das erste Lebensjahr. Die Diagnose P35.2 (neonatale HSV-Infektionen) wurde von den deutschen gesetzlichen Krankenkassen in 23 Fällen mehr abgerechnet, als in der ESPED-Erhebung registriert. Im Rahmen einer ESPED-Erhebung besteht keine Meldepflicht für die erfassten Erkrankungen, sodass Rückmeldungen ausgeblieben sein können. Die ICD-10-Kodierung kann auch für eine Ausschlussdiagnose erfolgen. Dies könnte ebenfalls zu einer höheren Fallzahl bei DESTATIS beitragen. Ein labormedizinischer Nachweis der Herpesviren ist für eine Abrechnungskodierung nicht erforderlich. Ein Hinweis auf die Kodierung von P35.2 als Ausschlussdiagnose ist eine Liegedauer des Kindes von unter 14 Tagen, da dies die Mindesttherapiedauer bei leitliniengerechter Therapie einer neonatalen HSV-Infektion ist. Dies betrifft in den Jahren 2017 und 2018 insgesamt 38 der Fälle mit der entsprechenden Kodierung.

Da es in der ESPED-Erhebung auch Meldungen ohne anschließend ausgefüllten Fragebogen gibt, wurden hier möglicherweise betroffene Kinder aus der Erhebung ausgeschlossen. Hierdurch könnte eine Unterschätzung der tatsächlichen Inzidenz erfolgt sein. Anhand der ausgefüllten Fragebögen kann eine Dopplung von Fällen, z.B. nach Verlegung mit erneuter Meldung, ausgeschlossen werden. Die Charakteristika der einzelnen Fälle unterscheidet sich ausreichend, um dies mit Sicherheit zu sagen.

Sowohl die im Rahmen der ESPED-Erhebung ermittelten Inzidenz von 2,4/100.000 Lebendgeborenen als auch die durch die DESTATIS-Daten festgestellte Inzidenz von bis zu 4,0/100.000 Lebendgeborenen liegt im internationalen Vergleich im unteren Spektrum. Auch vom Lebensstil und der Gesundheitsversorgung vergleichbare Länder wie die Niederlande, Kanada und die Schweiz zeigen niedrige Inzidenzen.(2,7,41) Die Infektionszahlen in der Schweiz sind besonders niedrig. Das durchschnittliche Alter der Mütter in der Schweiz liegt höher als in anderen Ländern. Da ein junges Mutteralter als Risikofaktor für eine neonatale HSV-Infektion gilt, ist im Umkehrschluss von einem Schutz durch ein höheres Alter der Mütter auszugehen. Dies könnte an einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine Erstinfektion mit einem Herpesvirus liegen. Die Durchseuchung steigt mit dem Alter der Bevölkerung an, sodass bei älteren Müttern häufiger eine Seropositivität vorliegt. In den USA liegen die Inzidenzwerte für neonatale HSV-Infektionen höher. Insbesondere bei sozioökonomisch benachteiligten Bevölkerungsgruppen mit schlechterem Zugang zu medizinischer Versorgung und Prävention. (1,43) Dies scheint ein entscheidender Faktor in der Ansteckung von Kindern prä-, peri- und postnatal zu sein. Diese These wird auch durch hohe geschätzte Infektionszahlen auf dem afrikanischen Kontinent gestützt, wo kein flächendeckender Zugang zu medizinischer Versorgung besteht. (3,47) Auch in Israel wird von einer höheren Inzidenz berichtet, wobei hier eine Übertragung im Rahmen der rituellen Beschneidung berichtet wird. (8) Dieser Übertragungsweg dürfte in anderen Ländern, auch in Deutschland, eine zu vernachlässigende Rolle spielen.

Die Mortalität von 5,5% in Deutschland ist vergleichbar mit der in anderen Ländern mit gutem Zugang zu medizinischer Versorgung und ähnlichen Leitlinien zu Prävention und Behandlung. Es lässt sich ein deutlicher Rückgang der Mortalität in allen Ländern beobachten, die eine Leitlinie zur Behandlung der neonatalen HSV-Infektionen mit Aciclovir implementiert haben. (44,46) In den Niederlanden liegt die Mortalität höher als in anderen vergleichbaren Ländern. Die Autoren der Erhebung Hemelaar et. al. gehen von einer unzureichenden Umsetzung der bestehenden Leitlinien und Präventionsempfehlungen aus. (41)

Die Daten der ESPED-Erhebung zeigen, wie in anderen Ländern auch, eine Zunahme der HSV-1- im Vergleich zu HSV-2-Infektionen bei Neugeborenen.(7,43,46) Dies kann einerseits als Hinweis auf eine vornehmlich postnatale Übertragung durch einen Herpes labialis oder HSV-Infektionen im direkten Umfeld des Kinds gewertet werden. Andererseits gibt es auch vermehrt genitale Infektionen durch HSV-1. Dies wird von verschiedenen Autoren auf veränderte Sexualpraktiken wie vermehrten Oralverkehr zurückgeführt. (43,49,50) Informationen über den HSV-Subtyp bei Frauen mit Herpes genitalis wurden in den hier verwendeten Daten nicht ermittelt. Bei den betroffenen Kindern konnte in Fall 57056 HSV-1 und in zwei Fällen (Fallnummer 56910, 56350) eine Mischinfektion mit beiden HSV-Subtypen nachgewiesen werden. Die Mütter erhielten keine Therapie mit Aciclovir, ein Kaiserschnitt wurde in einem Fall präventiv durchgeführt, in einem erfolgte die Entbindung vaginal-operativ, in Fall Nr. 56350 ist der Geburtsmodus unbekannt. Die präventiven Maßnahmen entsprechend der Leitlinie wurden in diesen Fällen nur unzureichend umgesetzt. Bei Kindern, bei denen ein Nachweis von HSV-2 erfolgte, konnte meist keine akute Herpesinfektion in der direkten Umgebung des Kindes festgestellt werden. In einem Fall lag ein Herpes labialis der Mutter vor.

In allen Fällen in denen eine isolierte HSV-2 Infektion vorlag, wurde das Virus aus dem Liquor isoliert und es lag eine ZNS-Infektion vor. Aufgrund der kleinen Fallzahl kann ein Kausalzusammenhang nicht von einer zufälligen Verteilung unterschieden werden.

Bei der Übertragung auf neugeborene Kinder wird bisher in den meisten Fällen eine Ansteckung während der vaginalen Entbindung von Mutter zum Kind angenommen. Die von

uns durchgeführte Befragung zeigt, dass bei wenigen Müttern eine genitale HSV-Infektion vorliegt. Auch die Annahme einer intrauterinen Infektion erscheint nur in 2 der Fälle realistisch. Im Kontrast dazu lag bei 20 von 37 Kindern eine extragenitale Herpesinfektion im direkten Familienumfeld vor, was eine horizontale Transmission wahrscheinlich erscheinen lässt. Dies lässt eine Ansteckung durch engen Haut- oder Schleimhautkontakt, z.B. durch Küssen des Kindes, möglich erscheinen. Auch eine indirekte Übertragung über eine Schmierinfektion an den Händen bei nasalem oder okularem Herpes wäre möglich. Einen Hinweis auf die Übertragung durch einen solchen Kontakt postnatal kann auch der Infektionszeitpunkt geben. Kinder, welche sich intrauterin oder während der Geburt infizieren, würden Symptome bereits in den ersten Lebenstagen zeigen. In unserem Patientenkollektiv zeigen sich die Symptome im Median nach neun Tagen. In einigen Fallberichten wird eine solche postnatale Infektion, beispielsweise bei einem Herpes labialis des Vaters, beschrieben. (34,51,52) Auch eine Erhebung aus Australien stützt die These einer horizontalen Übertragung. (46) Bei Kindern, die seit ihrer Geburt hospitalisiert waren, erst mehr als 2 Tage nach Geburt Symptome entwickelten und keine aktive Herpesinfektion in der Familie hatten, wurde in der Studie die Möglichkeit einer nosokomialen Infektion in Betracht gezogen. Hier könnten Mitarbeitende mit aktiver HSV-Infektion, welche an der Versorgung der Neugeborenen beteiligt waren, die Viren übertragen haben. Es liegt ein Fallbericht zu einer solchen nosokomialen Infektion vor. Hier wurde der Infektionsweg nachgewiesen, indem der genetische Fingerabdruck der Viren der infizierten Kinder verglichen wurde. (53) Ein solches Verfahren kam im Rahmen dieser Arbeit nicht zur Anwendung. Eine Unterscheidung der HSV-Typen zur Identifikation der Infektionsquelle sollte aufgrund der vermehrt vorkommenden genitalen HSV-1 Infektionen kritisch evaluiert werden.

In zwei Fällen (Fall-Nummer 58317 und 57170) in dieser Studie ist von einer intrauterinen Übertragung der HSV-Viren auszugehen, ohne dass bei den Müttern Symptome einer Infektion vorlagen. Die Infektion manifestierte sich in beiden Fällen bei sonst unbekannter Quelle in den ersten beiden Lebenstagen. Beide Kinder mussten intensivmedizinisch betreut werden, wobei eins an einer anderen Grunderkrankung litt und an dieser auch verstarb. Die HSV-Infektion zeigte sich in diesem Fall als SEM-Infektion. Das andere Kind litt an einer disseminierten Infektion, das ZNS zeigte sich mitbetroffen. Es wurde im Verlauf zur Weiterbehandlung in eine andere Klinik verlegt. In beiden Fällen ist der serologische Status der Mütter bezüglich HSV unbekannt, jedoch legt der frühe Infektionszeitpunkt bei ausgeschlossener genitaler Infektion eine intrauterine Infektion nahe, insbesondere da eins der Kinder per Sectio geboren wurde und eine Infektion sub partu so wenig wahrscheinlich erscheint. Es muss also bei asymptomatischen Müttern in Betracht gezogen werden, dass bereits eine symptomlose Virusausscheidung für eine Ansteckung im Mutterleib ausreicht. Dies widerspricht den Erkenntnissen von Brown et al. aus dem Jahr 1997, welche aus ihrer Studie folgerten, dass eine Serokonversion bei asymptomatischen Schwangeren nicht zu Komplikationen führe. (20) Dies sollte in der Aufklärung von Schwangeren bezüglich Ansteckungen bei Sexualpartnern angesprochen werden, um ein Bewusstsein für die Gefahr einer Beeinträchtigung des ungeborenen Kindes zu schaffen. Im aktuellen deutschen Mutterpass (September 2023) wird eine Aufklärung bezüglich der Gefahr einer Herpesinfektion nicht als Teil der Mutterschaftsvorsorge aufgeführt. Auch in der Anamnese wird nicht explizit auf eine bereits vorliegende, wiederkehrende HSV-Infektion eingegangen. Die Gefahr einer Herpes-genitalis-Infektion zum Zeitpunkt der Geburt und einer Erstinfektion in der Schwangerschaft werden nicht als verpflichtende Aufklärung geführt, obwohl die S2-Leitlinien zur Diagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen diese Anamnese und Aufklärungen vorsehen. (23) Ein Screening von Schwangeren bezüglich einer bereits vorliegenden HSV-Seroprevalenz wurde in der Vergangenheit nicht empfohlen und erscheint aufgrund der hohen Durchseuchung bei gleichzeitig adäquater Aufklärung auch weiterhin nicht empfohlen.

Als Risikofaktoren stellen sich in unserer Erhebung, wie auch im internationalen Vergleich, Frühgeburtlichkeit und ein Alter der Mutter unter 20 Jahren dar. Beide Faktoren sind im Vergleich zur Normalbevölkerung in der betrachteten Gruppe gehäuft zu beobachten. Die Frühgeborenenrate lag in den vergangenen Jahrzehnten zwischen 8% und 14,9%. (54) In der untersuchten Kohorte liegt sie bei 18,9%. Ein signifikanter Kausalzusammenhang kann

aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht hergestellt werden. Da die beiden Faktoren in einigen Ländern als Risikofaktoren identifiziert wurden, ist ein Zusammenhang wahrscheinlich. (1,7,45,46) Die Frühgeburtlichkeit könnte aufgrund eines schlechter entwickelten Immunsystems die Wahrscheinlichkeit für eine tatsächliche Erkrankung bei Viruskontakt erhöhen. Da die Durchseuchung der Bevölkerung mit HSV mit dem Alter ansteigt ist die Wahrscheinlichkeit für eine Erstinfektion höher, je jünger die Person ist. (17,18) Junge schwangere Frauen haben ein höheres Erstinfektionsrisiko und somit besteht eine größere Gefahr für eine Transmission auf das ungeborene Kind oder eine aktive Infektion im Geburtszeitraum.

Als weiterer Risikofaktor ist eine späte Therapieeinleitung zu diskutieren. Bereits frühere Untersuchungen zeigen, dass eine Therapie vor abgeschlossener Diagnostik sinnvoll ist, insbesondere da Aciclovir gut verträglich ist. (32,39) In dieser Studie zeigte sich, dass die meisten Kindern nicht in den ersten 48 Stunden nach Symptombeginn eine leitliniengerechte Behandlung erhielten. Allerdings kann nicht rekonstruiert werden, wann die Kinder zur ärztlichen Behandlung vorgestellt wurden, sodass in vielen Fällen nicht gesagt werden kann, ob eine Behandlung sofort bei Verdacht auf eine HSV-Infektion begonnen wurde, wenn die Eltern mit ihren Kindern vorstellig wurden. Beide Kinder, die an oder mit HSV verstarben, befanden sich bereits ab der Geburt in stationärer Behandlung. Die Dauer zwischen Symptombeginn und Behandlungsbeginn betrug 4 Tage (Fall-Nr. 59580, verstorben) und 10 Tage (Fall-Nr. 57170, an Grunderkrankung verstorben). In beiden Fällen wurde eine leitliniengerechte Therapie mit hochdosiertem Aciclovir intravenös verspätet eingeleitet. Die Ursachen lassen sich retrospektiv nicht rekonstruieren. In Fall Nummer 61107 begann die Behandlung um 13 Tage verzögert nach Erstauftreten von Symptomen mit HSV-Bezug. Das Kind präsentierte sich mit Fieber, Krampfanfällen, Apnoe, Apathie und Trinkschwäche. Ob eine Herpeserkrankung im Umfeld des Kinds vorlag, ist unbekannt. Die Sonographie des Schädels, ein Schädel-MRT und das EEG waren pathologisch. Es ist möglich, dass eine HSV-Infektion nicht primär in Betracht gezogen wurde und dass die verzögerte Einleitung der Therapie einen negativen Einfluss auf das Outcome des Kinds hatte. Die Entlassung erfolgte mit Organschäden, antikonvulsiver Medikation und klinisch-neurologischen Defiziten. Ein neurologisches Follow-up wurde geplant. Die Kombination von Symptomatik und diagnostischen Befunden sind suggestiv für eine Enzephalitis. Laut der Leitlinie „Nicht-eitrige ZNS-Infektionen von Gehirn und Rückenmark im Kindes- und Jugendalter“ hätte bereits vor der Erregerdiagnostik per Lumbalpunktion eine Therapie mit Aciclovir begonnen werden sollen. (55) Insgesamt ist zu beobachten, dass eine verzögerte Therapie bei Kindern mit einer SEM-Infektion deutlich weniger negative Folgen hat als bei bereits erfolgter Ausbreitung. Auch eine Therapiedauer unter 14 Tage erfolgte nur bei Kindern mit SEM-Erkrankung, in zwei Fällen war das Auge betroffen. Nur bei einem der 12 betroffenen Neugeborenen wurde ein neurologisches Follow-up geplant obwohl keine neurologischen Symptome auftraten, sonst wurden die Kinder als „gesund entlassen“ eingestuft.

Eine höhere Leitlinienadhärenz wäre wünschenswert. Eine Therapie sollte bereits bei Verdacht auf eine Herpesinfektion bei Neugeborenen eingeleitet werden, um weitere Schäden und eine Ausbreitung der Infektion zu verhindern. Außerdem empfiehlt es sich, die Therapie hochdosiert und über mindestens 14 Tage entsprechend den Empfehlungen umzusetzen. Die Mortalität neonataler HSV-Infektionen konnte durch dieses Therapieregime nachweislich gesenkt werden.

6 Zusammenfassung

Neonatale HSV-Infektionen sind in Deutschland, wie auch in anderen westlichen Ländern, selten. Auch die Mortalität der Erkrankung ist niedrig, insbesondere, seit die evidenzbasierte Therapie mit Aciclovir als Goldstandard etabliert ist. Unsere Erhebung bestätigt die zu erwartenden Zahlen.

Die Vigilanz für eine pränatale und perinatale Übertragung von HSV von Mutter auf Kind wirkt hoch. Allerdings wird die Möglichkeit einer Übertragung bei symptomloser Virusausscheidung bei rezidivierenden Reaktivierungen des Virus bisher nicht ausreichend durch entsprechende Anamnese und Aufklärung von Schwangeren berücksichtigt. Eine horizontale Übertragung durch enge Kontaktpersonen, beispielsweise mit einem aktiven Herpes labialis, gilt bisher nicht als gängiger Ansteckungsweg. Die Daten unserer Studie stützen die These dieser Übertragungsmöglichkeit, auch wenn ein Nachweis nicht möglich ist. In 20 Fällen konnte im Umfeld der erkrankten Neugeborenen eine aktive extragenitale Herpesinfektion festgestellt werden. Ein Herpes genitalis sub partu lag dagegen nur bei zwei Müttern vor. Um eine postnatale Übertragung sicher nachweisen zu können, bedarf es in zukünftigen Untersuchungen den Einsatz molekularer Testung der Viren bei den betroffenen Patienten und den als Überträger in Frage kommenden Personen. Auch eine nosokomiale Ansteckung bei Infektionen von Klinikmitarbeitern, welche ein Neugeborenes betreuen, könnte auf diesem Weg festgestellt werden. Diese Möglichkeit in Betracht zu ziehen wird nicht nur durch einen Fallbericht aus dem Jahr 1978 nahegelegt (53), auch die Erhebung aus Israel berichtet von der Übertragung durch einen Rabbiner auf mehrere Kinder im Rahmen der rituellen jüdischen Beschneidung. (8) Der hier stattfindende Schleimhautkontakt ist jedoch deutlich enger als bei Pflegepersonal oder Ärzten mit den zu betreuenden Kindern.

Da eine postnatale Exposition möglicherweise eine neonatale HSV-Infektion auslösen kann, sollten Familienangehörige und enge Kontaktpersonen diesbezüglich aufgeklärt und unterwiesen werden. Ein enger Kontakt mit Neugeborenen wie Küssen bei Herpes labialis oder Stillen bei Läsionen der Brustwarze sollte präventiv vermieden werden.

Eine Infektion, die sich auf Haut- und Schleimhautläsionen beschränkt, verläuft auch bei Neugeborenen in vielen Fällen mild und die Kinder haben ein gutes Outcome. Im Gegensatz dazu sind Kinder mit ZNS-Infektionen oder disseminierten Infektionen schwerer betroffen. Hier ist eine frühzeitige, hochdosierte, mindestens vierzehntägige Aciclovir Behandlung angeraten, um Folgeschäden zu vermeiden. Allerdings sollte auch bei lokalisierter Infektion eine adäquate Behandlung erfolgen. Hierbei zeigt unsere Erhebung noch Defizite in der Behandlungsadhärenz auf, auch wenn dies so weit beurteilbar keine negativen Folgen für die betroffenen Neugeborenen hatte. Auch bei der zeitnahen Behandlung bei Infektionsverdacht werden noch Defizite sichtbar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die neonatalen HSV-Infektionen in Deutschland selten sind. Obwohl fatale Verläufe nur in Einzelfällen vorkommen, könnten diese durch einen früheren Therapiebeginn und hochdosierte Aciclovir Gabe weiter eingegrenzt werden. Eine horizontale Transmission durch enge Kontaktpersonen erscheint wahrscheinlich. Ein Nachweis dessen ist aufgrund fehlender Diagnostik in unserem Studienaufbau nicht möglich. Zur weiteren Untersuchung sollten zukünftig epidemiologische Studien länderübergreifend durchgeführt werden. Bei Identifikation einer möglichen Infektionsquelle empfiehlt sich eine molekulare Testung nach Virusisolation zur Bestätigung des Verdachts. Auf diesem Weg könnten auch horizontale und insbesondere nosokomiale Übertragungswege nachgewiesen werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Donda K, Sharma M, Amponsah JK, Bhatt P, Okaikoi M, Chaudhari R, u. a. Trends in the incidence, mortality, and cost of neonatal herpes simplex virus hospitalizations in the United States from 2003 to 2014. *J Perinatol*. Mai 2019;39(5):697–707.
2. Pascual A, Moessinger A, Gerber S, Meylan P. Neonatal herpes simplex virus infections in Switzerland: results of a 6-year national prospective surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. Dezember 2011;17(12):1907–10.
3. Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KME, Vickerman P, Newman LM, u. a. First

- estimates of the global and regional incidence of neonatal herpes infection. *Lancet Glob Health*. März 2017;5(3):e300–9.
4. Mylonas I. Herpes genitalis in der Schwangerschaft. *Gynäkol*. August 2011;44(8):623–9.
 5. Lawrence C, Anna W. Maternal and Neonatal Herpes Simplex Virus Infections. *N Engl J Med*. 2009;10.
 6. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of Serologic Status and Cesarean Delivery on Transmission Rates of Herpes Simplex Virus From Mother to Infant. :7.
 7. Kropp RY. Neonatal Herpes Simplex Virus Infections in Canada: Results of a 3-Year National Prospective Study. *PEDIATRICS*. 1. Juni 2006;117(6):1955–62.
 8. Koren A, Tasher D, Stein M, Yossepowitch O, Somekh E. Neonatal Herpes Simplex Virus Infections in Israel. *Pediatr Infect Dis J*. Februar 2013;32(2):120–3.
 9. Nicoll MP, Proença JT, Efstathiou S. The molecular basis of herpes simplex virus latency. *FEMS Microbiol Rev*. Mai 2012;36(3):684–705.
 10. Cohen JI. Herpesvirus latency. *J Clin Invest*. 4. Mai 2020;130(7):3361–9.
 11. Chayavichitsilp P, Buckwalter JV, Krakowski AC, Friedlander SF. Herpes Simplex. *Pediatr Rev*. 1. April 2009;30(4):119–30.
 12. Adam CJ, Staehler M, Khoder W, Stief C. Herpes genitalis. *Urol*. Dezember 2006;45(12):1509–13.
 13. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema herpeticum. *Hautarzt* [Internet]. Juli 2004 [zitiert 10. Januar 2022];55(7). Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00105-004-0744-1>
 14. Tyler KL. Update on herpes simplex encephalitis. *Rev Neurol Dis*. 2004;1(4):169–78.
 15. Kennedy PGE. Herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. September 2002;73(3):237–8.
 16. Pebody RG. The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. *Sex Transm Infect*. 1. Juni 2004;80(3):185–91.
 17. Rabenau H, Buxbaum S, Preiser W, Weber B, Doerr H. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and type 2 in the Frankfurt am Main area, Germany. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 1. März 2002;190(4):153–60.
 18. Buxbaum S, Geers M, Gross G, Schäfer H, Rabenau HF, Doerr HW. Epidemiology of herpes simplex virus types 1 and 2 in Germany: what has changed? *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 1. August 2003;192(3):177–81.
 19. Kriebs JM. Understanding Herpes Simplex Virus: Transmission, Diagnosis, and Considerations in Pregnancy Management. *J Midwifery Womens Health*. 6. Mai 2008;53(3):202–8.
 20. Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley RL, u. a. The Acquisition of Herpes Simplex Virus during Pregnancy. *N Engl J Med*. 21. August 1997;337(8):509–16.
 21. Brown Z, Benedetti J, Selke S, Ashley R, Watts D, Corey L. Asymptomatic maternal shedding of herpes simplex virus at the onset of labor: Relationship to preterm labor. *Obstet Gynecol*. April 1996;87(4):483–8.
 22. Money D, Steben M, Money D, Steben M, Wong T, Gruslin A, u. a. Guidelines for the Management of Herpes Simplex Virus in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. Juni 2008;30(6):514–9.
 23. Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV). S2k-Leitlinie Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen [Internet]. 2021. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/093-0011_S2k_Labordiagnostik-

schwangerschaftsrelevanter-Virusinfektionen_2022-02.pdf

24. Müller A, Bartmann P, Härtel C. Perinatal und postnatal erworbene Infektionen. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Berner R, Herausgeber. Pädiatrie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020 [zitiert 18. Februar 2022]. S. 1–16. (Springer Reference Medizin). Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-54671-6_62-2
25. Kotzbauer D, Frank G, Dong W, Shore S. Clinical and Laboratory Characteristics of Disseminated Herpes Simplex Virus Infection in Neonates. *Hosp Pediatr*. 1. Mai 2014;4(3):167–71.
26. Curfman AL, Glissmeyer EW, Ahmad FA, Korgenski EK, Blaschke AJ, Byington CL, u. a. Initial Presentation of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *J Pediatr*. Mai 2016;172:121-126.e1.
27. Schuster V, Kreth HW. Virusinfektionen. In: Speer CP, Gahr M, Dötsch J, Herausgeber. Pädiatrie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019 [zitiert 18. Februar 2022]. S. 287–325. Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-57295-5_14
28. Malm G. Neonatal herpes simplex virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med*. August 2009;14(4):204–8.
29. Kimberlin DW. Neonatal Herpes Simplex Infection. *Clin Microbiol Rev*. Januar 2004;17(1):1–13.
30. Hutto C, Arvin A, Jacobs R, Steele R, Stagno S, Lyrene R, u. a. Intrauterine herpes simplex virus infections. *J Pediatr*. Januar 1987;110(1):97–101.
31. Florman AL. Intrauterine Infection With Herpes Simplex Virus: Resultant Congenital Malformations. *JAMA*. 9. Juli 1973;225(2):129.
32. Wolfert SIM, de Jong EP, Vossen ACTM, Zwaveling J, Te Pas AB, Walther FJ, u. a. Diagnostic and therapeutic management for suspected neonatal herpes simplex virus infection. *J Clin Virol*. Mai 2011;51(1):8–11.
33. Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing Proportion of Herpes Simplex Virus Type 1 as a Cause of Genital Herpes Infection in College Students. *Sex Transm Dis*. Oktober 2003;30(10):797–800.
34. Field SS. Fatal Neonatal Herpes Simplex Infection Likely from Unrecognized Breast Lesions. *J Hum Lact*. Februar 2016;32(1):86–8.
35. Gesundheit B, Grisaru-Soen G, Greenberg D, Levtzion-Korach O, Malkin D, Petric M, u. a. Neonatal Genital Herpes Simplex Virus Type 1 Infection After Jewish Ritual Circumcision: Modern Medicine and Religious Tradition. *Pediatrics*. 1. August 2004;114(2):e259–63.
36. Kimberlin DW, Baley J, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, Brady MT, Byington CL, u. a. Guidance on Management of Asymptomatic Neonates Born to Women With Active Genital Herpes Lesions. *Pediatrics*. 1. Februar 2013;131(2):e635–46.
37. Staudt F. Perinatale Herpes simplex Infektion. *Klin Pädiatr*. November 1988;200(06):477–81.
38. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Frenkel LM, Gruber WC, u. a. Natural History of Neonatal Herpes Simplex Virus Infections in the Acyclovir Era. *PEDIATRICS*. 1. August 2001;108(2):223–9.
39. Kimberlin DW. When Should You Initiate Acyclovir Therapy in a Neonate? *J Pediatr*. August 2008;153(2):155–6.
40. Verma A, Dhawan A, Zuckerman M, Hadzic N, Baker AJ, Mieli-Vergani G. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection Presenting as Acute Liver Failure: Prevalent Role of Herpes Simplex Virus Type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. März 2006;42(3):282–6.
41. Hemelaar SJAL, Poeran J, Steegers EAP, Van Der Meijden WI. Neonatal herpes infections in The Netherlands in the period 2006–2011. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 24. Mai 2015;28(8):905–9.

42. Flagg EW, Weinstock H. Incidence of Neonatal Herpes Simplex Virus Infections in the United States, 2006. *Pediatrics*. 1. Januar 2011;127(1):e1–8.
43. Mahant S, Hall M, Schondelmeyer AC, Berry JG, Kimberlin DW, Shah SS, u. a. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection Among Medicaid-Enrolled Children: 2009–2015. *Pediatrics*. 1. April 2019;143(4):e20183233.
44. Melvin AJ, Mohan KM, Vora SB, Selke S, Sullivan E, Wald A. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection: Epidemiology and Outcomes in the Modern Era. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 24. März 2022;11(3):94–101.
45. Tookey P, Peckham CS. Neonatal herpes simplex virus infection in the British Isles. *Paediatr Perinat Epidemiol*. Oktober 1996;10(4):432–42.
46. Jones CA, Raynes-Greenow C, Isaacs D, on behalf of the Neonatal HSV Study Investigators and Contributors to the Australian Paediatric Surveillance Unit. Population-Based Surveillance of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection in Australia, 1997-2011. *Clin Infect Dis*. 15. August 2014;59(4):525–31.
47. Nyiro JU, Sanders EJ, Ngetsa C, Wale S, Awuondo K, Bukusi E, u. a. Seroprevalence, predictors and estimated incidence of maternal and neonatal Herpes Simplex Virus Type 2 infection in semi-urban women in Kilifi, Kenya. *BMC Infect Dis*. Dezember 2011;11(1):155.
48. Eurostat. Live births by mother's year of birth (age reached) and legal marital status. 2024.
49. Wald A. Genital HSV-1 infections. *Sex Transm Infect*. 1. Juni 2006;82(3):189–90.
50. Jaishankar D, Shukla D. Genital Herpes: Insights into Sexually Transmitted Infectious Disease. *Microb Cell*. 5. September 2016;3(9):437–49.
51. Bal A. Fulminant Hepatitis Due to Father-to-Newborn Transmission of Herpes Simplex Virus type 1. *Open Virol J*. 18. Oktober 2013;7(1):96–7.
52. Guergué Diaz De Cerio O, Rubio Lombraña M, Barrutia Borque A, González Hermosa MR. Father-to-Newborn Transmission of Herpes Simplex Virus Infection: A Sweet but Bitter Kiss. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. November 2016;107(9):797–8.
53. Linnemann C. TRANSMISSION OF HERPES-SIMPLEX VIRUS TYPE 1 IN A NURSERY FOR THE NEWBORN IDENTIFICATION OF VIRAL ISOLATES BY D.N.A. „FINGERPRINTING“. *The Lancet*. Mai 1978;311(8071):964–6.
54. Weichert A, Weichert T, Bergmann R, Henrich W, Kalache K, Richter R, u. a. Factors for Preterm Births in Germany – An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 31. August 2015;75(08):819–26.
55. Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. S1-Leitlinie 022/004: Nicht-eitrige ZNS Infektionen von Gehirn und Rückenmark im Kindes- und Jugendalter [Internet]. 2015. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/022-004>

8 Anhang

8.1 Ausschnitt aus dem ESPED-Jahresbericht aus dem Jahr 2017 zum Thema neonatale HSV-Infektionen



Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen
in Deutschland

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

ESPED-Jahresbericht 2017 ¹

P. Gerner, L. Gerstl, F. Hoffmann,
T. Kallinich, T. Kaussen, A. Kidszun, R. von Kries,
J. Liese, K. Michaelis, J. Rosenbauer,
K. Rostásy, C. Stauffer,
im Auftrag des ESPED-Beirats²

¹ Zusammengestellt durch Prof. Dr. R. von Kries, Institut für Soziale Pädiatrie, Epidemiologie und Jugendmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, Heiglhofstr. 63, 81377 München

² Frau Prof. Dr. U. Felderhoff-Müser (Essen, Vorsitzende), Prof. Dr. G. Giani (Düsseldorf), Prof. Dr. U. Göbel (Düsseldorf), Frau H. Kolbe (Düsseldorf), Prof. Dr. E. Mayatepek (Düsseldorf), Frau Priv.-Doz. Dr. A. Queißer-Wahrendorf (Mainz), Priv.-Doz. Dr. O. Wichmann (Berlin), Prof. Dr. S. Wirth (Wuppertal)

Inhaltsverzeichnis

Kurzberichte der Studienleiter zu ihren Studienfragen:

Neonatale Herpes simplex Virus-Infektionen	7
Neuromyelitis optica-Spektrumerkrankung	9
Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2	12
Pädiatrische Schlaganfälle / Neonatale Schlaganfälle und Sinusvenenthrombosen	14
Intraossärer Zugang beim lebensbedrohlichen Kindernotfall	24
Fieber unklarer Genese	28
Therapiebedürftige Neuroborreliose	30
Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE)	34
Akutes Leberversagen	36
Abdominelles Kompartmentsyndrom	39
Pleuraempyeme und komplizierte parapneumonische Pleuraergüsse	47
Lysosomale saure Lipase-Mangelerkrankung	51
Neue ESPED-Publikationen	53
Bericht der ESPED-Geschäftsstelle für das Jahr 2017	56

Kurzberichte der Studienleiter zu ihren Studienfragen:

Neonatale Herpes simplex Virus-Infektionen (HSV) (1.1.2017 - 31.12.2017)

Diese ESPED-Erhebung soll dazu dienen, die bisher unbekannte Inzidenz neonataler HSV-Infektionen in Deutschland zu bestimmen. Besonderer Fokus der Erhebung liegt auf der Validierung vormals beschriebener Übertragungswege und Risikofaktoren sowie der Erfassung der Schwere der neurologischen Beeinträchtigungen. In den USA und Kanada wurde die Inzidenz bisher mit etwa 6-10 Fällen je 100.000 Geburten angegeben, wobei sich etwa 85% der Kinder perinatal infizieren, 10% postnatal und 5% bereits intrauterin. Der genaue Modus der Übertragung kann jedoch in vielen Fällen nicht bestimmt werden. Klassischerweise wird jede HSV-Infektion, die vor 42 Lebenstagen symptomatisch wird, als neonatale HSV-Infektion definiert. Die ESPED-Erhebung ist für die Dauer von 2 Jahren geplant.

Fragestellungen:

1. Ermittlung der Inzidenz nachgewiesener neonataler HSV-Infektionen in Deutschland
2. Erfassung der Verteilung der HSV-Subtypen 1 und 2 bei Erkrankten
3. Erfassung möglicher Übertragungswege und Risikofaktoren
4. Erfassung der Schwere der neurologischen Beeinträchtigung
5. Charakterisierung des klinischen Verlaufes (klinische Präsentation, Dauer der Behandlung, Laborbefunde)

Falldefinition:

Kinder mit positiver HSV-PCR oder HSV-Kultur aus Haut-, Schleimhaut-, Bläschen- oder Konjunktivalabstrich, Blut oder Liquor - die bei Diagnose ≤ 60 Tage alt waren.

Zwischenergebnisse:

Für das Jahr 2017 liegen bisher 29 Fallmeldungen vor. Bei einer Meldung war die Falldefinition nicht erfüllt (Alter des Kindes >60 Tage bei Symptombeginn), zu 6 Fallmeldungen stehen die endgültig zu beantwortenden Fragebögen aus. Somit sind für das Jahr 2017 22 Fälle auswertbar.

Ermittlung der Inzidenz nachgewiesener neonataler HSV-Infektionen in Deutschland:

Aus der Anzahl der auswertbaren Fälle (22) lässt sich (bei einer antizipierten Geburtenzahl von ca. 700.000-800.000/Jahr) für Deutschland eine Inzidenz von etwa 3 Fällen je 100.000 Geburten abschätzen. Endgültig kann diese Analyse erst nach Ab-

ESPED-Jahresbericht 2017

schluss der Erhebung aller HSV-Fälle sowie der Feststellung der Geburtenzahlen für die Jahre 2017 und 2018 erfolgen.

Erfassung der Verteilung der HSV-Subtypen 1 und 2 bei Erkrankten:

Eine Differenzierung der Subtypen liegt bisher in 14 Fällen vor. In 12 Fällen war HSV-1, in 2 Fällen HSV-2 nachweisbar.

Erfassung möglicher Übertragungswege und Risikofaktoren:

In 10 (von 22) Fällen ergeben sich anamnestische Hinweise auf den Übertragungsweg. In 8 Fällen lag eine elterliche orofaziale Herpesinfektion vor, in einem Fall ein Herpes labialis eines Geschwisterkindes. 2 Fälle mit maternalem Herpes genitalis sub partu wurden gemeldet. Hinweise auf eine nosokomiale Übertragung finden sich bisher nicht.

Erfassung des klinischen Verlaufes und des Outcomes:

Daten zur Krankheitsmanifestation liegen bisher bei 21 (von 22 Fällen) vor. In 14 Fällen lag eine isolierte Haut-/Schleimhautinfektion vor. Eine Infektion des Auges lag in 2 Fällen vor, einmal vergesellschaftet mit einer Haut-/Schleimhautinfektion. Eine disseminierte Infektion wurde in 3 Fällen gemeldet, zwei dieser Fälle hatten zudem eine Infektion des Zentralnervensystems (ZNS). Eine isolierte ZNS-Infektion wurde in 2 Fällen beobachtet.

Daten zum Outcome liegen bisher bei 20 (von 22) Fällen vor. In 18 Fällen erfolgte eine Entlassung ohne feststellbare Organschäden und ohne neurologische Auffälligkeiten. In 2 Fällen verstarb das Kind im Rahmen der stationären Behandlung. In einem dieser Fälle lag neben einer disseminierten Herpesinfektion eine schwere Stoffwechselerkrankung vor.

Schlussfolgerung:

In Deutschland sind neonatale Herpes simplex Infektionen selten. Die bisherigen Ergebnisse deuten auf eine noch geringere Inzidenz hin als bisher aus anderen Industrienationen berichtet. Die überwiegende Mehrzahl der Infektionen sind Haut-/Schleimhautinfektionen mit blandem klinischem Verlauf und sehr gutem Outcome. Dennoch können Herpesinfektionen im Einzelfall äußerst schwerwiegend verlaufen. Die Mortalität lässt sich in dieser Erhebung auf 5-10% schätzen. Der HSV-1 Subtyp wurde in der Mehrzahl der Infektionen nachgewiesen. Ein relevanter Übertragungsweg scheint die horizontale Transmission innerhalb der Familie zu sein.

Studienleitung:

Dr. med. André Kieszun (*Kontaktperson*), Prof. Dr. Eva Mildemberger, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie, Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, (andre.kieszun@unimedizin-mainz.de)

8.2 Ausschnitt aus dem ESPED-Jahresbericht aus dem Jahr 2018 zum Thema neonatale HSV-Infektionen



Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen
in Deutschland

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

ESPED-Jahresbericht 2018 ¹

S. Fernandez Rodriguez, M. Fischer, F. Hoffmann,
T. Kallinich, T. Kaussen, A. Kidszun, R. von Kries,
J. Liese, K. Michaelis, H. Müller, J. Rosenbauer,
K. Rostásy, C. Staufner,

im Auftrag des ESPED-Beirats²

¹ Zusammengestellt durch Prof. Dr. R. von Kries, Institut für Soziale Pädiatrie, Epidemiologie und Jugendmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, Heiglhofstr. 63, 81377 München

² Frau Prof. Dr. U. Felderhoff-Müser (Essen, Vorsitzende), Prof. Dr. G. Giani (Düsseldorf), Prof. Dr. U. Göbel (Düsseldorf), Frau H. Kolbe (Düsseldorf), Prof. Dr. E. Mayatepek (Düsseldorf), Frau Priv.-Doz. Dr. A. Queißer-Wahrendorf (Mainz), Priv.-Doz. Dr. O. Wichmann (Berlin), Prof. Dr. S. Wirth (Wuppertal)

Inhaltsverzeichnis

Kurzberichte der Studienleiter zu den Studienfragen:

Neonatale Herpes simplex Virus-Infektionen	7
Neuromyelitis optica-Spektrumerkrankung	10
Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2	13
Ösophagus- oder Magenperforation bei Frühgeborenen	15
Intraossärer Zugang beim lebensbedrohlichen Kindernotfall	18
Fieber unklarer Genese	23
Therapiebedürftige Neuroborreliose	26
Infektiöse Endokarditis	32
Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPE)	34
Akutes Leberversagen	36
Abdominelles Kompartmentsyndrom	39
Arrhythmien bei Neonaten und Säuglingen im ersten Lebensjahr	47
Pleuraempyeme und komplizierte parapneumonische Pleuraergüsse	51
Neue ESPED-Publikationen	54
Bericht der ESPED-Geschäftsstelle für das Jahr 2018.....	57

Kurzberichte der Studienleiter zu ihren Studienfragen:

Neonatale Herpes simplex Virus-Infektionen (HSV) (1.1.2017 - 31.12.2018)

Diese ESPED Erhebung soll dazu dienen, die bisher unbekannt Inzidenz neonataler HSV-Infektionen in Deutschland zu bestimmen. Besonderer Fokus der Erhebung liegt auf der Validierung vormals beschriebener Übertragungswege und Risikofaktoren sowie der Erfassung der Schwere der neurologischen Beeinträchtigungen. In den USA und Kanada wurde die Inzidenz bisher mit etwa 6-10 Fällen je 100.000 Geburten angegeben, wobei sich etwa 85% der Kinder perinatal infizieren, 10% postnatal und 5% bereits intrauterin. Der genaue Modus der Übertragung kann jedoch in vielen Fällen nicht bestimmt werden. Klassischerweise wird jede HSV-Infektion, die vor 42 Lebens-tagen symptomatisch wird, als neonatale HSV-Infektion definiert.

Fragestellungen:

1. Ermittlung der Inzidenz nachgewiesener neonataler HSV-Infektionen in Deutschland
2. Erfassung der Verteilung der HSV-Subtypen 1 und 2 bei Erkrankten
3. Erfassung möglicher Übertragungswege und Risikofaktoren
4. Erfassung der Schwere der neurologischen Beeinträchtigung
5. Charakterisierung des klinischen Verlaufes (klinische Präsentation, Dauer der Behandlung, Laborbefunde)

Falldefinition:

Alle Kinder mit positiver HSV-PCR oder HSV-Kultur aus Haut-, Schleimhaut-, Bläschen- oder Konjunktivalabstrich, Blut oder Liquor - die bei Diagnose ≤ 60 Tage alt waren.

Ergebnisse des Erhebungszeitraums 2017-2018:

Für die Jahre 2017 und 2018 liegen 48 Fallmeldungen vor. Bei 3 Meldungen war die Falldefinition nicht erfüllt (Alter des Kindes > 60 Tage bei Symptombeginn, kein Virusnachweis mittels PCR). Bei weiteren 8 Fallmeldungen wurden die zugesandten Fragebögen nicht beantwortet. Somit sind insgesamt 37 Fälle auswertbar.

ESPED-Jahresbericht 2018

Zu 1. Ermittlung der Inzidenz nachgewiesener neonataler HSV-Infektionen in Deutschland:

Aus der Anzahl der auswertbaren Fälle (37) lässt sich (bei einer antizipierten Geburtenzahl von ca. 700.000 - 800.000 / Jahr) für Deutschland eine Inzidenz von etwa 2-3 Fällen je 100.000 Geburten abschätzen. Endgültig kann diese Analyse erst nach Feststellung der Geburtenzahlen für die Jahre 2017 und 2018 erfolgen.

Zu 2. Erfassung der Verteilung der HSV-Subtypen 1 und 2 bei Erkrankten:

Eine Differenzierung der Subtypen liegt in 22 Fällen vor. In 18 Fällen war HSV-1, in 4 Fällen HSV-2 nachweisbar.

Zu 3. Erfassung möglicher Übertragungswege und Risikofaktoren:

In 23/37 Fällen ergeben sich anamnestische Hinweise auf den Übertragungsweg. In 20 von 37 Fällen (54%) lag eine orofaziale Herpesinfektion im engen familiären Umfeld vor - in 15 Fällen bei der Mutter, in 3 Fällen beim Vater, und in einem Fall bei Mutter und Vater sowie in einem Fall bei einem Geschwisterkind. Bei 3 von 37 Fällen (8%) wurde ein maternaler Herpes genitalis sub partu gemeldet. Hinweise auf eine mögliche Übertragung durch Krankenhauspersonal (>3 Tage hospitalisiert vor Symptombeginn) finden sich bisher nicht.

Zu 4. und 5. Erfassung des klinischen Verlaufes und des Outcomes:

Daten zur Krankheitsmanifestation liegen bisher bei 35 von 37 Fällen vor. In 19 Fällen lag eine isolierte Haut-/Schleimhautinfektion vor. Eine Infektion des Auges lag in 5 Fällen vor, davon in 3 Fällen vergesellschaftet mit einer Haut-/Schleimhautinfektion. Eine disseminierte Infektion wurde in 4 Fällen gemeldet, 2 dieser Fälle hatten zudem eine Infektion des Zentralnervensystems (ZNS). Eine ZNS-Infektion wurde in insgesamt 9 Fällen beobachtet.

Daten zum Outcome liegen in unterschiedlicher Güte bei allen 37 Fällen vor. In 30 Fällen (81%) erfolgte eine Entlassung ohne feststellbare Organschäden und ohne neurologische Auffälligkeiten. In 2 Fällen verstarb das Kind im Rahmen der stationären Behandlung. In einem dieser Fälle lag neben einer disseminierten Herpesinfektion eine schwere Stoffwechselerkrankung vor. Bei 4 Patienten wurde eine erhebliche neurologische Beeinträchtigung festgestellt. 1 Kind wurde lebertransplantiert.

Schlussfolgerung:

In Deutschland sind neonatale Herpes simplex-Infektionen selten. Die überwiegende Mehrzahl der Infektionen sind Haut-/Schleimhautinfektionen mit bledem klinischen Verlauf und sehr gutem Outcome. Dennoch können Herpesinfektionen im Einzelfall äußerst schwerwiegend verlaufen und eine dauerhafte schwere Beeinträchtigung bedingen. Die Letalität der neonatalen HSV-Infektion lässt sich in dieser Erhebung auf

etwa 5% schätzen. Der HSV-1-Subtyp wurde in der Mehrzahl der Infektionen nachgewiesen. Ein relevanter Übertragungsweg scheint die horizontale Transmission innerhalb der Familie zu sein. In mehr als der Hälfte der gemeldeten Fälle war eine Übertragung des Virus von Familienangehörigen (vorzugsweise der Mutter) auf das Neugeborene wahrscheinlich.

Studienleitung:

Dr. med. André Kidszun (*Kontaktperson*), Prof. Dr. Eva Mildenerger,
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie, Universitätsmedizin Mainz,
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, andre.kidszun@unimedizin-mainz.de

Quelle: ESPED-Jahresbericht 2018, veröffentlicht im Auftrag des ESPED-Beirats, einsehbar:

https://www.unimedizin-mainz.de/typo3temp/secure_downloads/43045/0/b5b155c936d4c1b471b7490e1bf1b3af2e301bd1/Jahresbericht_2018_neu.pdf

8.3 Scan des ESPED-Fragebogens



Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen
in Deutschland

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.



Neonatale Herpes simplex Virus (HSV)-Infektionen

ESPED
Arbeitsgruppe am KKS des
Universitätsklinikum Düsseldorf
z.Hd. Frau Heinrich
Postfach 10 22 44
40013 Düsseldorf

⇐ **Rücksendung an nebenstehende Adresse erbeten!**

IDNO:
LNR:
Meldemonat:
ESPED-Eingang:

Berichtende Kinderklinik:

«KLINIK»
«ABT»
«STR»
«PLZ» «ORT»

Ansprechpartner für Rückfragen (vollständiger Name/Stempel):

.....
Tel.:
Fax:
Email:

Patienten-Datenblatt *(verbleibt in der ESPED-Geschäftsstelle!)*

Geburtsdatum: |__|_|_|_|_| (Tag.Monat.Jahr)
Geschlecht: männlich
 weiblich
Wohnort PLZ: |_|_|_|_|_|
Stationäre Aufnahme: |__|_|_|_|_| (Tag.Monat.Jahr) _____
Symptombeginn: |__|_|_|_|_| (Tag.Monat.Jahr) _____
Therapiebeginn: |__|_|_|_|_| (Tag.Monat.Jahr) _____



Neonatale Herpes simplex Virus (HSV)-Infektion - Klinik-Fragebogen

Fallnr.: «LNR»

Seite 1/3

1. Patientendaten**Wird von ESPED ausgefüllt!**

Geburtsdatum: __ / __ / __	Alter bei Symptombeginn: ____ Tage
Geschlecht: weiblich / männlich	bei Aufnahme: ____ Tage
PLZ Wohnort: _____ XX	bei Therapiebeginn: ____ Tage

Geburtsgewicht: _____ g	Mehrling: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	SSW: ____ + ____
Kopfumfang bei Geburt: _____ cm	Apgar: ____ / ____ / ____	
Länge bei Geburt: _____ cm	NapH: ____ , ____	

2. KrankheitsmanifestationWar das Kind seit Geburt hospitalisiert? ja neinErstbehandlung auf welcher Station: Normalstation IntensivstationLokalisation der HSV-Infektion (*Mehrfachnennung möglich*):

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Haut / Schleimhaut | <input type="checkbox"/> ZNS |
| <input type="checkbox"/> Auge | <input type="checkbox"/> disseminiert (multiple Organe, z.B. Leber/Lunge) |

Klinische Symptome innerhalb 24 h nach Erstvorstellung	ja	nein	unbekannt
Fieber ($\geq 38,0^\circ\text{C}$)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypothermie ($\leq 36,0^\circ\text{C}$)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krampfanfälle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tachypnoe oder Dyspnoe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apnoen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kreislaufstörung (art. Hypotonie, Kapillarfüllungszeit >3s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trinkschwäche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mukokutane Herpesbläschen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unspezifisch (Fieber, Apathie, Trinkschwäche u.ä. - <u>ohne</u> mukokutane Herpesbläschen oder Krampfanfälle)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Keine Symptome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Laborergebnisse innerhalb 24 h nach Erstvorstellung	ja	nein	unbekannt
Leukozyten <5.000/ μl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leukozyten >15.000/ μl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thrombozyten <150.000/ μl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Liquorzellzahl >20/nl (Alter 0-28 Tage) bzw. >9/nl (29-60 Tage)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Liquorglucose <40 mg/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quickwert \downarrow und/oder aPTT \uparrow (gemäß lokaler Laborgrenzen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOT oder GPT erhöht (gemäß lokaler Laborgrenzen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CrP >15 mg/l	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wesentliche apparative diagnostische Befunde	
Schädelsonografie durchgeführt: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein im Alter von _____ Tagen Befund: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> pathologisch →	Wenn pathologisch , welcher Befund:
Schädel-MRT durchgeführt: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein im Alter von _____ Tagen Befund: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> pathologisch →	Wenn pathologisch , welcher Befund:
EEG durchgeführt: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein im Alter von _____ Tagen Befund: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> pathologisch →	Wenn pathologisch , welcher Befund:

3. Anamnese

Hat die Patientin/der Patient eine/mehrere Grunderkrankung(en):

- nein
 ja, folgende:

Waren bei der Patientin/dem Patienten nachfolgende prädisponierende Faktoren vorhanden?

Prädisponierende Faktoren	ja	nein	unbekannt
Mutter mit rekurrendem Herpes genitalis sub partu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mutter mit Erstmanifestation eines Herpes genitalis sub partu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maternale HSV Antikörper Wenn bekannt , welche und in welcher Konzentration?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blasensprung >18 Stunden vor Geburt? Wenn bekannt , Blasensprung Stunden vor Geburt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geburt: <input type="checkbox"/> Sectio <input type="checkbox"/> vaginal-operativ <input type="checkbox"/> vaginal			<input type="checkbox"/>
Maternales Alter: <input type="checkbox"/> <20 Jahre <input type="checkbox"/> >35 Jahre			<input type="checkbox"/>
Kindliche Haut-/Schleimhautläsion perinatal (z.B. Mikroblooduntersuchung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Akute mukokutane HSV-Infektion im familiären Umfeld Wenn ja , Verwandtschaftsverhältnis: Lokalisation dieser HSV-Infektion:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Virologischer Nachweis von HSV

Nachweis aus welchem Material	ja	nein	Subtyp		Falls erhoben: Viruslast bei Manifestation
			HSV-1	HSV-2	
Blut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/ml .
Liquor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/ml .
Haut / Schleimhaut / Bläschen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/ml .
Anderes Material, welches:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/ml .

5. Therapie und Outcome

Aciclovir-Dosis: _____ mg/kg/d

Dauer der antiviralen Therapie: _____ Tage

Dauer des Krankenhausaufenthaltes: _____ Tage

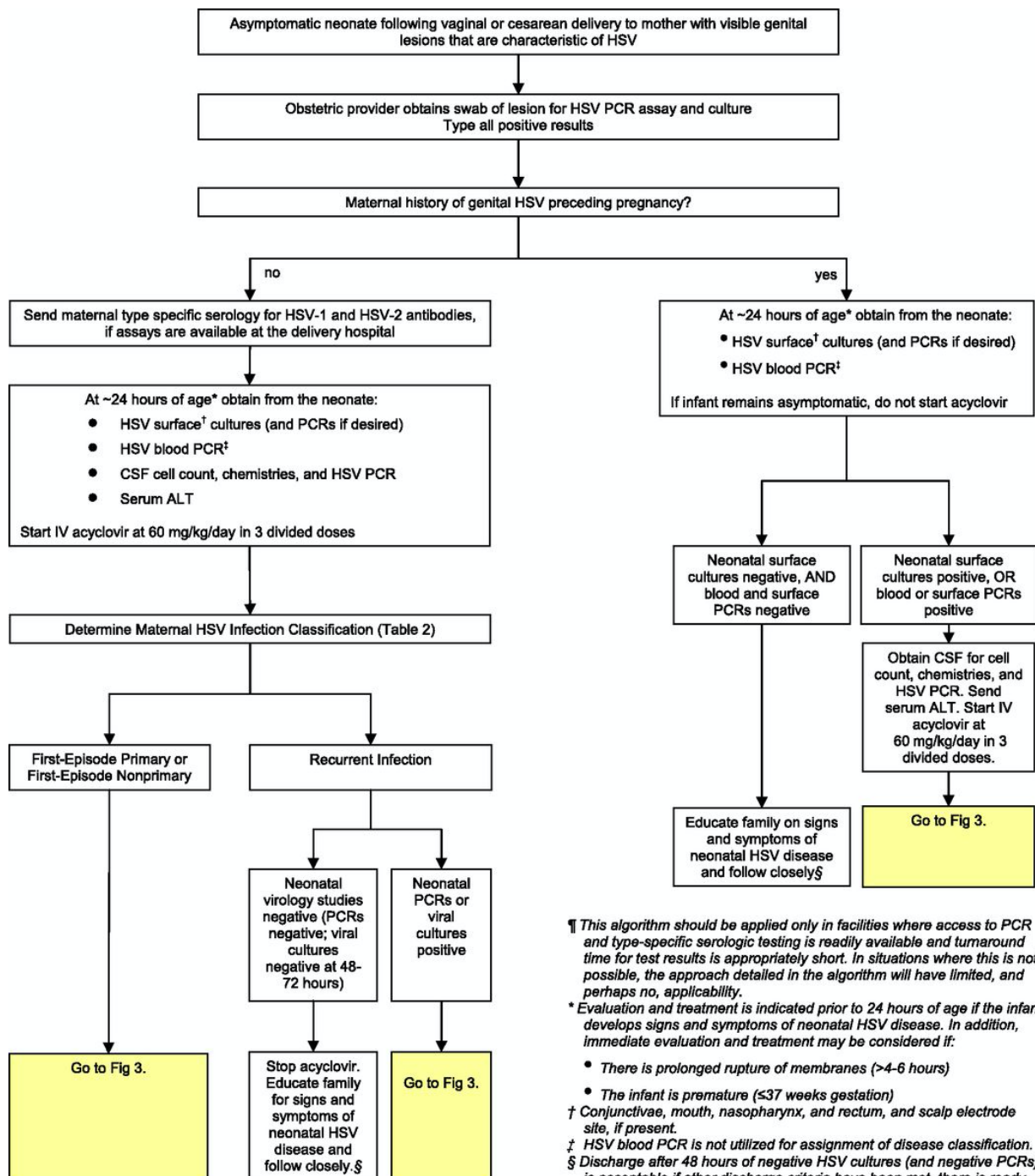
Klinischer Verlauf	ja	nein	unbekannt
Verstorben im Rahmen der akuten Behandlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entlassung nach Hause mit Organschäden wenn ja , welche:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entlassung nach Hause mit antikonvulsiver Medikation wenn ja , welcher:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entlassung nach Hause mit klinisch-neurologischem Defizit wenn ja , welchem:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neurologisches Follow-up geplant wenn ja , wo: <input type="checkbox"/> Neuropädiatrie <input type="checkbox"/> Niedergelassene(r) Kinderärztin/-arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Ergänzende Befunde / Besonderheiten / Kommentare

Bitte schicken Sie diesen Bogen an die ESPED-Geschäftsstelle zurück!

VIELEN DANK FÜR IHRE MITARBEIT!

8.4 Algorithmus zum Vorgehen bei aktiver genitaler Herpesläsion unter der Geburt nach der American Academy of Pediatrics



¶ This algorithm should be applied only in facilities where access to PCR and type-specific serologic testing is readily available and turnaround time for test results is appropriately short. In situations where this is not possible, the approach detailed in the algorithm will have limited, and perhaps no, applicability.

* Evaluation and treatment is indicated prior to 24 hours of age if the infant develops signs and symptoms of neonatal HSV disease. In addition, immediate evaluation and treatment may be considered if:

- There is prolonged rupture of membranes (>4-6 hours)
- The infant is premature (≤37 weeks gestation)

† Conjunctivae, mouth, nasopharynx, and rectum, and scalp electrode site, if present.

‡ HSV blood PCR is not utilized for assignment of disease classification.

§ Discharge after 48 hours of negative HSV cultures (and negative PCRs) is acceptable if other discharge criteria have been met, there is ready access to medical care, and a person who is able to comply fully with instructions for home observation will be present. If any of these conditions is not met, the infant should be observed in the hospital until HSV cultures are finalized as negative or are negative for 96 hours after being set up in cell culture, whichever is shorter.

Figure Legend: Algorithm for the evaluation of asymptomatic neonates after vaginal or cesarean delivery to women with active genital herpes lesions. ALT, alanine aminotransferase; D/C, discontinue.

Quelle: American Academy of Pediatrics, From: "Guidance on Management of Asymptomatic Neonates Born to Women With Active Genital Herpes Lesions"

Kimberlin DW, Baley J, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, Brady MT, Byington CL, u. a. Guidance on Management of Asymptomatic Neonates Born to Women With Active Genital Herpes Lesions. Pediatrics. 1. Februar 2013;131(2):e635–46.

8.5 Algorithmus zur Behandlung asymptomatischer Neugeborener nach Geburt bei aktiver genitaler Herpesläsion der Mutter

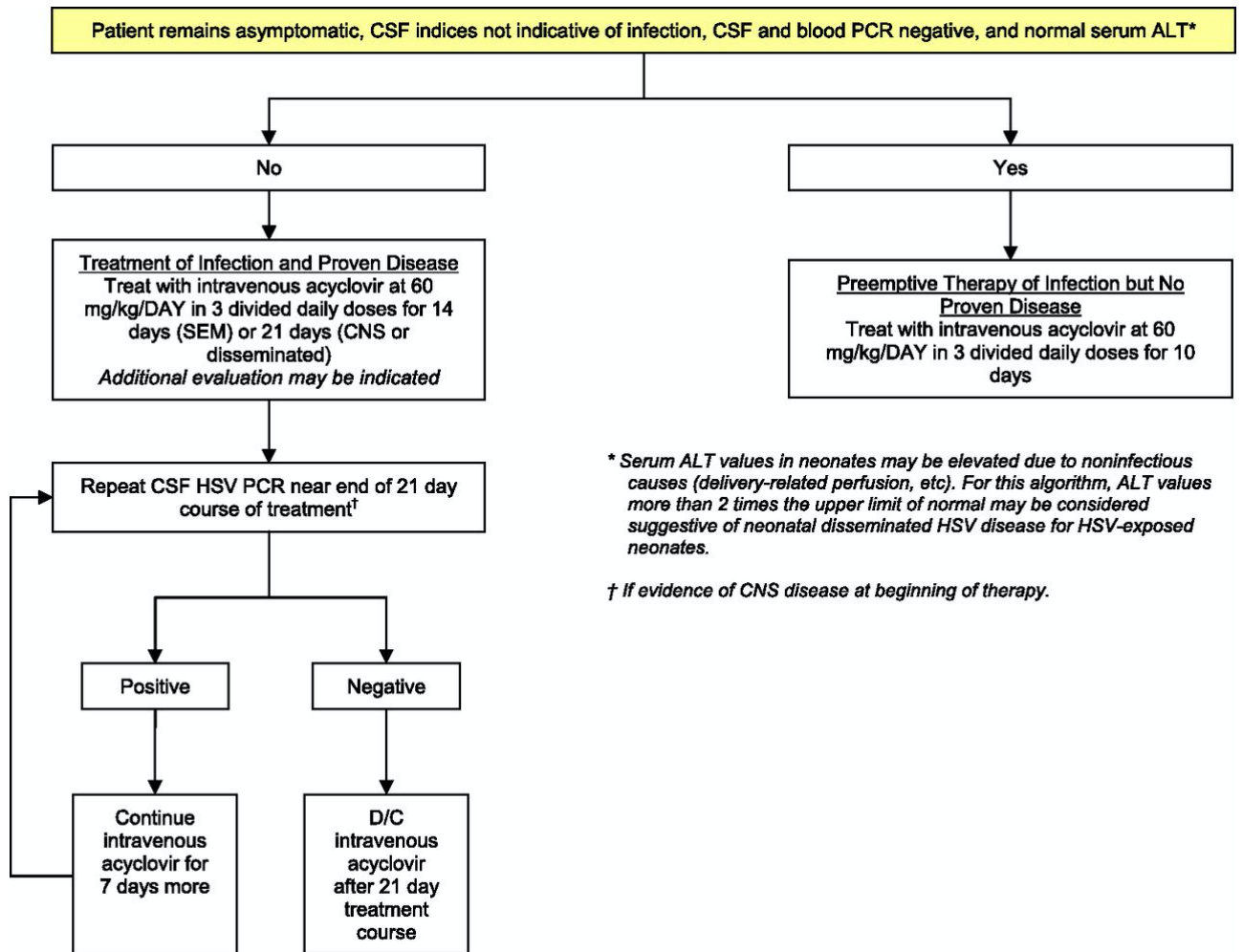


Figure Legend: Algorithm for the treatment of asymptomatic neonates after vaginal or cesarean delivery to women with active genital herpes lesions. ALT, alanine aminotransferase; D/C, discontinue.

Quelle: American Academy of Pediatrics, From: "Guidance on Management of Asymptomatic Neonates Born to Women With Active Genital Herpes Lesions"

Kimberlin DW, Baley J, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, Brady MT, Byington CL, u. a. Guidance on Management of Asymptomatic Neonates Born to Women With Active Genital Herpes Lesions. Pediatrics. 1. Februar 2013;131(2):e635–46.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung und Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich meinen Betreuern für die freundliche Betreuung und die Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Genauso gilt mein Dank meiner Doktormutter sowie der Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin und dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz.

Für den Zugang zu den relevanten Daten danke ich der deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) sowie dem statistischen Bundesamt.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Studienfreundinnen bedanken, die mich im Rahmen meines Studiums mit Rat, Unterstützung Anregungen, produktiven Gesprächen und lieben Worten begleitet haben.

Meinem Ehemann und meinen Eltern, Schwiegereltern, Geschwistern und Freunden danke ich für ihre Geduld und Ermutigungen während des Studiums und der Arbeit an dieser Doktorarbeit.

10 Lebenslauf

