

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V11210869

Herpes simplex-virusinfektion hos nyfødte

Stine Lund¹, Tine Brink Henriksen², Anja Poulsen³, Kia Hee Schultz Dungu³, Emma Louise Malchau Carlsen⁴, Bo Mølholm Hansen⁵, Lise Aunsholt¹ & Ulrikka Nygaard³

1) Afdeling for Intensiv behandling af nyfødte og mindre børn, Københavns Universitets hospital – Rigshospitalet, 2) Børne og Unge, Aarhus Universitetshospital, 3) Afdeling for Børn og Unge, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Børne- og Ungeafdelingen, Københavns Universitetshospital – Amager og Hvidovre Hospital, 5) Børneafdelingen, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital Hillerød

Ugeskr Læger 2022;184:V11210869

HOVEDBUDSKABER

- Neonatal herpes simplex-virusinfektion er sjælden, livstruende og med risiko for neurologiske senfølger.
- Studier indikerer en stigende incidens, men en uændret dødelighed.
- Tidlig klinisk mistanke og antiviral behandling under udredning er essentiel for sygdommens prognose.

Herpes simplex-virus (HSV)-infektion hos nyfødte er en sjælden, men livstruende infektion, der kan debutere i hele nyfødthedsperioden (fra 0 til 28 levedage). HSV kan erhverves intrauterint (»kongenit HSV«), perinatalt (ved direkte kontakt med virus i fødselsvejen; hyppigst) og postnatalt ved tæt kontakt mellem den nyfødte og en person med herpesudbrud [1]. Baseret på klinisk præsentation, forløb og prognose inddeles peri- og postnatal HSV i tre sygdomskategorier: 1) mukokutan sygdom, 2) encefalitis og 3) dissemineret sygdom [2]. HSV-infektion hos nyfødte har på trods af nye diagnostiske muligheder og tidlig antiviral behandling under udredning en høj risiko for død og alvorlige senfølger [3, 4]. Mortaliteten er på 4% ved isoleret encefalitis og 30-70% ved dissemineret sygdom [2, 3, 5]. Alvorlige neurologiske senfølger som udviklingsforstyrrelser, epilepsi og blindhed forekommer hos omkring 70% af overlevende efter encefalitis og hos 20% efter dissemineret sygdom [6, 7]. Prognosen for isoleret mukokutan sygdom er god med behandling, men uden behandling er der risiko for progression til encefalitis eller systemisk infektion [6].

I en statusartikel fra 2020 i Ugeskrift for Læger beskrives HSV hos gravide, herunder en stigende forekomst af herpes genitalis blandt gravide samt de nyeste anbefalinger om forebyggelse af smitte med antiviral behandling fra graviditetsuge 36 til fødslen [8]. Vi ønsker i denne artikel at gennemgå risikofaktorer, klinisk præsentation, udredning og behandling af HSV hos nyfødte.

VIROLOGI OG EPIDEMIOLOGI

HSV er medlem af herpesvirusfamilien, der har evnen til at inficere værten livslangt med mulighed for reaktivering. Der findes to typer virus, HSV-1 og HSV-2, som begge kan forårsage genital herpes og HSV-sygdom hos nyfødte. Den hyppigste årsag til genital herpes-infektion er HSV-2, men forekomsten af genital HSV-1 er stigende blandt yngre voksne og forårsager nu op til 30-40% af tilfældene [9]. Den globale incidens af HSV hos nyfødte er estimeret til ti pr. 100.000 levendefødte og varierer i studier fra 3-10 (Australien), 13 (USA), 18 (Storbritannien) og 53 (Canada) blandt 100.000 nyfødte [3, 10-17]. Den aktuelle incidens af herpes hos nyfødte i

Danmark er ikke kendt. For 25 år siden (1984-1991) blev der registreret ca. tre tilfælde i Danmark årligt, svarende til fem pr. 100.000 nyfødte [18]. I USA, Canada og Storbritannien har incidensen været stigende, f.eks. var der en stigning på 56% i perioden 2009-2015 fra 34 til 53 pr. 100.000 fødsler i Canada [3]. Den stigende incidens har været forklaret med et øget antal gravide med genital HSV-1-infektioner som følge af øget forekomst af oralsex blandt unge, men kan også skyldes, at flere asymptomatiske nyfødte er undersøgt [19, 20]. Det er uvist, om en lignende udvikling gør sig gældende i Danmark.

TRANSMISSION, RISIKOFAKTORER OG PROFYLAKSE

Ved herpes genitalis er der risiko for virusoverførsel fra mor til barn. Risikoen for transmission efter eksponering under fødsel er omkring 2% i tilfælde af maternel recidiverende herpes genitalis, mens den stiger til ca. 60% ved primær HSV-infektion tæt på fødselstidspunktet [21-23]. Oftest er herpesinfektion hos voksne ikke erkendt, og i de fleste tilfælde af HSV hos nyfødte er der ingen anamnese med maternel genital herpes [24]. Risikoen for transmission varierer desuden med serotype, fødselsmåde, instrumentering under fødsel og varighed af vandafgang (Tabel 1) [25]. Gravide kvinder med symptomatisk herpes genitalis-infektion anbefales antiviral behandling samt antiviral profylakse fra graviditetsuge 36 indtil forløsning, uanset om det er primær eller recidiverende infektion. Ved symptomatisk herpes genitalis under fødslen frarådes instrumentering. Der anbefales forløsning ved elektivt sectio ved primær herpes genitalis i tredje trimester, særligt ved termin inden for seks uger efter primært udbrud. Gravide med recidiverende herpes genitalis kan føde vaginalt, da risikoen for smitte til det nyfødte barn er lille [8]. Forældre og pårørende med aktiv oral herpesinfektion bør undgå direkte kontakt, f.eks. kys, med det nyfødte barn og sikre hyppig håndvask for at undgå postnatal smitte. Personale med aktiv oral herpesinfektion anbefales desuden at tildække læsioner (benytte mundbind). Risikoen for smitte til nyfødte elimineres ikke fuldstændigt ved forebyggende behandling og tiltag.

TABEL 1 Risikofaktorer for herpes simplex-virus (HSV)-transmission til nyfødte.

Faktor	Risikoniveauer
Type maternel infektion	Primær > nonprimær ^a > recidiverende herpes genitalis
Maternel HSV-serostatus	Primær > nonprimær ^a > recidiverende herpes genitalis
Forløsningsmetode	Vaginal > kejsersnit
Varighed af vandafgang	Jo længere jo større risiko
HSV-serotype	HSV-1 > HSV-2
Gestationsalder	Præmatur > matur
Brud af kutan barriere, f.eks. abratio efter kopforløsning eller skalpelektrode	-

a) 1-gangsudbrud af HSV-1 eller HSV-2, når der foreligger antistoffer mod den anden type.

Der er ikke international konsensus og begrænset evidens for håndtering af asymptomatiske nyfødte eksponeret for HSV. De nuværende anbefalinger i Danmark afhænger af, hvorvidt man har mistanke om, at mødre med aktive herpeslæsioner på fødselstidspunktet har recidiverende eller primær herpes genitalis. Ved recidiverende herpes genitalis informeres forældre om, hvilke symptomer de skal være opmærksomme på, men barnet udredes og behandles ikke. Hvis barnet er født vaginalt af en mor, som man formoder, har primær herpes genitalis, foretages der udredning og behandling [26]. En national konsensusguideline med yderligere detaljer er under udarbejdelse af Dansk Pædiatrisk Selskab og forventes offentliggjort i løbet af 2022.

SYMPTOMER, KLINISKE FUND OG KLASSIFIKATIONER AF HERPES SIMPLEX-VIRUSINFEKTION HOS NYFØDTE

Kongenit HSV forekommer efter maternel primær infektion og viræmi i graviditeten. Sygdommen beskrives som en triade af symptomer og fund fra hhv. centralnervesystemet (f.eks. mikrocefali, hydranencefali), øjne (f.eks. chorioretinitis, keratitis) og hud (f.eks. aplacia cutis, hypo- eller hyperpigmentering, vesikler). En kongenit case har stort set altid mindst et af disse symptomer og ligner derfor ikke typisk klinisk den perinatalt eller postnatalt erhvervede tilstand. De tre kategorier af peri- og postnatalt erhvervet HSV hos nyfødte – 1) mukokutan sygdom (45%), 2) encefalitis (30%) og 3) dissemineret sygdom (25%) – har en del overlap af symptomer, men forløb og prognose er forskellig (Tabel 2). Symptomer på HSV hos nyfødte kan være uspecifikke og imitere andre sygdomme, hvorfor HSV bør indgå i klinikerens differentialdiagnostiske overvejelser, hvor også inkubationstid fra eksponering til sygdom tages i betragtning (Tabel 3).

TABEL 2 Symptomer, kliniske fund og klassifikation af herpes simplex-virus-infektion hos nyfødte.

	Mukokutan HSV	HSV-encefalitis	Dissemineret HSV
Andel af diagnosticerede, %	45	30	25
Typisk alder ved debut, dage	< 14	< 21	< 14
Klinisk præsentation	Vesikulære hudlæsioner Konjunktivitis med tåreflåd Vesikler/læsioner i mundslimhinden og/eller på tungen	Kramper Sløvhed Irritabilitet Tremor Nedsat suttelyst Temperatur instabilitet Vesikler på huden: 60-70%	Sepsislignende syndrom Temperaturinstabilitet Leversvigt Hypoperfusion Respirationsinsufficiens Dissemineret intravaskulær koagulation Vesikler på huden: 60-80% Encefalitis: 60-75%
Fund	Hud/slimhinde-PCR+ CSV-PCR- Blod-PCR+/- ALAT-niveau normalt	Hud/slimhinde-PCR+/- CSV-PCR+ Blod-PCR+/- ALAT-niveau normalt	Hud/slimhinde-PCR+/- CSV-PCR+/- Blod-PCR+/- ALAT-niveau forhøjet
Behandling	Aciclovir i.v. i 14 dage <i>Efterfulgt af</i> Aciclovir peroralt i 6 mdr.	Aciclovir i.v. i ≥ 21 dage ^a <i>Efterfulgt af</i> Aciclovir peroralt i 6 mdr.	Aciclovir i.v. i ≥ 21 dage ^a <i>Efterfulgt af</i> Aciclovir peroralt i 6 mdr.
Prognose	God	Neurologiske senfølger: 70% Mortalitet: 4%	Neurologiske senfølger: 20% Mortalitet: 30-70%

ALAT = alaninaminotransferase; CSV = cerebrospinalvæsken; HSV = herpes simplex-virus; i.v. = intravenøst givet.

a) Gentag lumbalpunktur før skift fra i.v. til peroral aciclovir, hvis CSV fortsat er PCR-HSV+, fortsættes i.v.-behandling i yderligere 7 døgn, herefter gentages lumbalpunktur.

TABEL 3 Symptomer hos nyfødte, hvor herpes simplex-virus-infektion indgår i differentialdiagnostiske overvejelser.

Anamnese med herpesinfektion hos forældre: genitale læsioner
Vesikler på hud eller mund også hos det klinisk upåvirkede barn
Konjunktivitis
Sepsislignende sygdom især ved manglende effekt af antibiotika, negativ bloddyrkning og vedvarende feber
Leversvigt: forhøjede niveauer af ALAT og INR, lavt blodsukker og DIC
Respiratorisk distress, apnø, progressiv pneumoni
Neonatale anfald
Meningitis
Fokale neurologiske symptomer
Cerebrospinalvæske med pleocytose
Abnorm neurologisk billeddiagnostik

ALAT = alaninaminotransferase; DIC = dissemineret intravaskulær koagulation; INR = international normaliseret ratio.

Mukokutan sygdom

Ved mukokutan sygdom er infektionen isoleret til hud, øjne og/eller mundslimhinde. Ca. 80% har vesikler ved objektiv undersøgelse; der kan være tale om en enkelt vesikel eller grupper af vesikler, ofte placeret på ekstremiteterne [2]. Børnene er ofte helt upåvirkede. HSV-encefalitis og dissemineret sygdom skal udelukkes, før diagnosen kan begrænses til mukokutan sygdom.

Encefalitis

HSV-encefalitis er associeret med symptomer fra centralnervesystemet, herunder sløvhed, dårlig suttefunktion, temperaturinstabilitet, irritabilitet, frembulende fontanelle og anfaldsfænomener [27]. Kutane vesikler findes hos 60-70% [2]. Symptomerne debuterer typisk i anden til tredje leveuge, men kan starte når som helst i den første levemåned.

Dissemineret sygdom

Dissemineret HSV debuterer typisk med akut sepsislignende sygdom, der involverer flere organer (lunger, lever, knoglemarv, hjerne). Ofte har børnene respirationsinsufficiens, leversvigt, inklusive hypoglykæmi og dissemineret intravaskulær koagulation, og tilstanden opfattes derfor ikke sjældent som bakteriel sepsis, metabolisk sygdom eller akut leversvigt af anden årsag. To tredjedele af børn med dissemineret sygdom har encefalitis, og flere end halvdelen har hudmanifestationer [2, 27].

UDREDNING OG DIAGNOSE

Udredning af symptomatiske nyfødte, som man har mistanke om, har HSV, omfatter podninger fra vesikler eller læsioner på hud og slimhinde, podning fra øjne, mund, svælg og rectum samt undersøgelse af blod og cerebrospinalvæske (CSV). HSV-DNA detekteres ved PCR. Det kan være vanskeligt at skelne vesikler forårsaget af HSV-infektion fra andre langt hyppigere hududslæt hos nyfødte. Hos klinisk upåvirkede børn med udslæt, herunder vesikler, er det acceptabelt at afvente svar på podninger og blodprøve for HSV, før der foretages yderligere udredning. Øvrige blodprøver afhænger af barnets symptomatologi, objektive fund og mulige differentialdiagnoser. Ved dissemineret sygdom har barnet typisk let til moderat forhøjet CRP, trombocytopeni og forhøjet alaninaminotransferase. Lumbalpunktur bør ikke forsinke iværksættelse af behandlingen. Ved HSV-encefalitis er der ofte mononukleær pleocytose i cerebrospinalvæsken (CSV) samt normalt eller lavt glukoseniveau og let forhøjet proteinniveau. Hvis der påvises HSV-DNA i CSV, der ikke er blodtingeret, betyder det, at patienten har encefalitis, men prøven kan være negativ tidligt i sygdomsforløbet. Påvist HSV-DNA i blod bekræfter HSV-infektion, men ikke klassifikation, da viræmi kan forekomme ved alle tre sygdomskategorier [28]. Et typisk fund ved respiratoriske symptomer er bilateral pneumonitis. I tilfælde af øjensymptomer bør barnet undersøges af en øjenlæge tidligt i forløbet mhp. lokal behandling og i andre tilfælde i løbet af den første uge og efter seks måneder for at udelukke chorioretinitis. Ved encefalitis foretages der eeg. Tabel 2 viser de typiske fund ved hver sygdomskategori. MR-skanning af cerebrum foretages hyppigst aht. prognose i en stabil klinisk fase. Typisk afficeres temporallapperne og områder omkring a. cerebri media med ødem i parenkymet, blødninger eller vævsdestruktion.

BEHANDLING AF HERPES SIMPLEX-VIRUS HOS NYFØDTE

Tidlig behandling med aciclovir har forbedret overlevelsen, og derfor påbegyndes behandling så hurtigt som muligt, efter herpesmistanken er rejst [6]. Behandlingen består af intravenøst givet aciclovir 60 mg/kg/døgn fordelt på tre doser i 14 dage ved isoleret mukokutan HSV og i mindst 21 dage ved encefalitis og dissemineret HSV [26]. Tidlig påbegyndelse af behandling påvirker ikke eventuelt senere diagnostiske prøver, da disse foretages som PCR-undersøgelser. Der bør ved encefalitis og dissemineret HSV foretages ny lumbalpunktur og blodprøve for at bekræfte, at CSV og blod er negativ for HSV, før behandling afsluttes. Hvis barnet forsat er positivt for HSV, forsættes behandlingen i yderligere syv døgn. Herefter gentages lumbalpunktur og blodprøve (en gang pr. uge), og behandling forsættes, til CSV er negativ [25]. Aciclovir har en favorabel bivirkningsprofil, dog kan forbigående neutropeni ses hos op til 20%, og trombocytopeni og anæmi kan også forekomme [6]. Aciclovir kan administreres i et perifert venøst kateter, men da det er lokalt irriterende, og behandlingen er langvarig, kan en central venøs adgang blive nødvendig. Flere børneafdelinger tilbyder nu mulighed for hjemmebehandling, når barnets kliniske tilstand tillader det. Behandling med peroralt givet aciclovir i seks måneder anbefales efter den intravenøse behandling, da et RCT fra 2011 har vist, at denne behandling reducerer risikoen for neurologiske senfølger og recidiv af vesikler [7]. Dosis er 60 mg/kg/døgn fordelt på tre doser peroralt, såfremt behandlingen påbegyndes i de første fire leveuger, dernæst doseres pr. overfladeareal (900 mg/m²/døgn fordelt på tre doser) i resten af perioden. Under behandlingen monitoreres hæmatologi og levertal. Persistierende symptomer og vedvarende positiv HSV i CSV på trods af korrekt antiviral behandling bør rejse mistanken om aciclovirresistente HSV-stammer, hvilke er sjældne, men kan forekomme.

FREMIDTIDIGE INTERVENTIONER

Der pågår flere interessante studier om HSV-infektion hos nyfødte. I et randomiseret klinisk studie (ClinicalTrials Identifier: NCT01878383) evalueres en point-of-care-PCR diagnostisk test sammenlignet med

standard-PCR for HSV-DNA ved fødselens start mhp. at beslutte, hvorledes barnet forløses, og om og i givet fald hvorvidt der skal gives intrapartum antiviral behandling [26]. Vaccination kunne også være en mulighed til beskyttelse mod smitte med HSV-1 eller HSV-2 hos en seronegativ kvinde eller nedsætte virusudskillelse hos seropositive kvinder. Der pågår vaccineforsøg, men effekterne i reduktion af virusudskillelse og symptomatiske læsioner har hidtil været begrænsede og midlertidige [29]. For at kvantificere problemet med HSV-infektion hos nyfødte vil en ny dansk opgørelse af forekomsten være relevant.

KONKLUSION

HSV-infektion hos nyfødte er en sjælden, men alvorlig infektion med høj risiko for neurologiske senfølger eller død. Internationale studier tyder på, at forekomsten er stigende, men der foreligger ikke nyere tal fra Danmark. Tidlig klinisk mistanke om HSV-infektion hos nyfødte og antiviral behandling under udredning forbedrer overlevelse og nedsætter risikoen for neurologiske senfølger.

Korrespondance *Stine Lund*. E-mail: stine.lund@regionh.dk

Antaget 10. maj 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 13. juni 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V11210869

SUMMARY

Herpes simplex virus infection in newborns

Stine Lund, Tine Brink Henriksen, Anja Poulsen, Kia Hee Schultz Dungu, Emma Louise Malchau Carlsen, Bo Mølholm Hansen, Lise Aunsholt & Ulrikka Nygaard

Ugeskr Læger 2022;184:V11210869

Neonatal herpes simplex disease (HSV) is a rare but life-threatening infection associated with high rates of morbidity and mortality. Recent studies indicate that the incidence rate has continued to rise over the past decades, while the mortality remains unchanged. Early clinical suspicion of HSV and parenteral antiviral treatment of acute disease is essential for the prognosis. The subsequent use of suppressive therapy with oral acyclovir has further enhanced the long-term prognosis. This review presents evidence of risk factors, clinical presentation, prevention, and management of HSV in newborns.

REFERENCER

1. Gupta R, Wald A. Genital herpes: antiviral therapy for symptom relief and prevention of transmission. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(6):665-75.
2. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics.* 2001;108(2):223-9.
3. Mahant S, Hall M, Schondelmeyer AC et al. Neonatal herpes simplex virus infection among medicaid-enrolled children: 2009-2015. *Pediatrics.* 2019;143(4):e20183233.
4. Shah SS, Aronson PL, Mohamad Z et al. Delayed acyclovir therapy and death among neonates with herpes simplex virus

- infection. *Pediatrics*. 2011;128(6):1153-60.
5. Kimberlin DW. Advances in the treatment of neonatal herpes simplex infections. *Rev Med Virol*. 2001;11(3):157-63.
 6. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*. 2001;108(2):230-8.
 7. Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1284-92.
 8. Aggerholm BS, Ostenfeld EB, Andersen LHJ et al. Herpes genitalis under graviditet og fødsel. *Ugeskr Læger*. 2020;182(5):V09190527.
 9. Vestergaard T. Genital herpes. *Ugeskr Læger*. 2018;180(20):V01180024.
 10. Batra D, Davies P, Manktelow BN et al. The incidence and presentation of neonatal herpes in a single UK tertiary centre, 2006-2013. *Arch Dis Child*. 2014;99(10):916-21.
 11. Berkhout A, Kapoor V, Heney C et al. Herpes simplex virus infection in infants: 13 year evaluation (2005-2017) of laboratory confirmed cases in Queensland, Australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(3):209-214.
 12. Cruz AT, Freedman SB, Kulik DM et al. Herpes simplex virus infection in infants undergoing meningitis evaluation. 2018;141(2):e20171688.
 13. Jones CA, Raynes-Greenow C, Isaacs D, Neonatal HSVSI, Contributors to the Australian Paediatric Surveillance U. Population-based surveillance of neonatal herpes simplex virus infection in Australia, 1997-2011. *Clin Infect Dis*. 2014;59(4):525-31.
 14. Tookey P, Peckham CS. Neonatal herpes simplex virus infection in the British Isles. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1996;10(4):432-42.
 15. Flagg EW, Weinstock H. Incidence of neonatal herpes simplex virus infections in the United States, 2006. *Pediatrics*. 2011;127(1):e1-8.
 16. Kimberlin DW. Why neonatal herpes matters. *Lancet Glob Health*. 2017;5(3):e234-e5.
 17. Looker KJ, Magaret AS, May MT, et al. First estimates of the global and regional incidence of neonatal herpes infection. *Lancet Glob Health*. 2017;5(3):e300-e9.
 18. Fønne G, de la Fuente Fønne I, Weber T. Neonatal herpes in Denmark 1977-1991. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997;76(4):355-8.
 19. Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 – United States, 1999-2010. *J Infect Dis*. 2014;209(3):325-33.
 20. Leichter JS, Chandra A, Liddon N, et al. Prevalence and correlates of heterosexual anal and oral sex in adolescents and adults in the United States. *J Infect Dis*. 2007;196(12):1852-9.
 21. Kimberlin DW. The scarlet H. *J Infect Dis*. 2014;209(3):315-7.
 22. Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis*. 2003;30(10):797-800.
 23. Brown ZA, Wald A, Morrow RA et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA*. 2003;289(2):203-9.
 24. Anzivino E, Fioriti D, Mischitelli M et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virol J*. 2009;6:40.
 25. Pinninti SG, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol*. 2018;42(3):168-75.
 26. Samies NL, James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus disease: updates and continued challenges. *Clin Perinatol*. 2021;48(2):263-74.
 27. Whitley RJ, Corey L, Arvin A, et al. Changing presentation of herpes simplex virus infection in neonates. *J Infect Dis*. 1988;158(1):109-16.
 28. Diamond C, Mohan K, Hobson A, et al. Viremia in neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(6):487-9.
 29. Bernstein DI, Wald A, Warren T, et al. Therapeutic Vaccine for Genital Herpes Simplex Virus-2 Infection: Findings From a Randomized Trial. *J Infect Dis*. 2017;215(6):856-64.