

Prä-, peri- und postnatale CMV-Infektion

Dr. med. Daniela Huzly

Abt. Virologie



CMV - Epidemiologie

- In Industrieländern CMV-Seroprävalenz ca. 50% (35-85%)
- Herpesvirus (HHV5), geht nach Primärinfektion in Latenz
- Reaktivierung und Reinfektion mit neuem Genotyp möglich



CMV-Infektion in der Schwangerschaft

- Primärinfektion in 50-70% der Fälle symptomatisch
 - Fieber, Hepatosplenomegalie, Hepatitis, Thrombopenie, Anämie, Lymphadenopathie
- Reaktivierung wahrscheinlich häufig, nie symptomatisch
- Reinfektion asymptomatisch



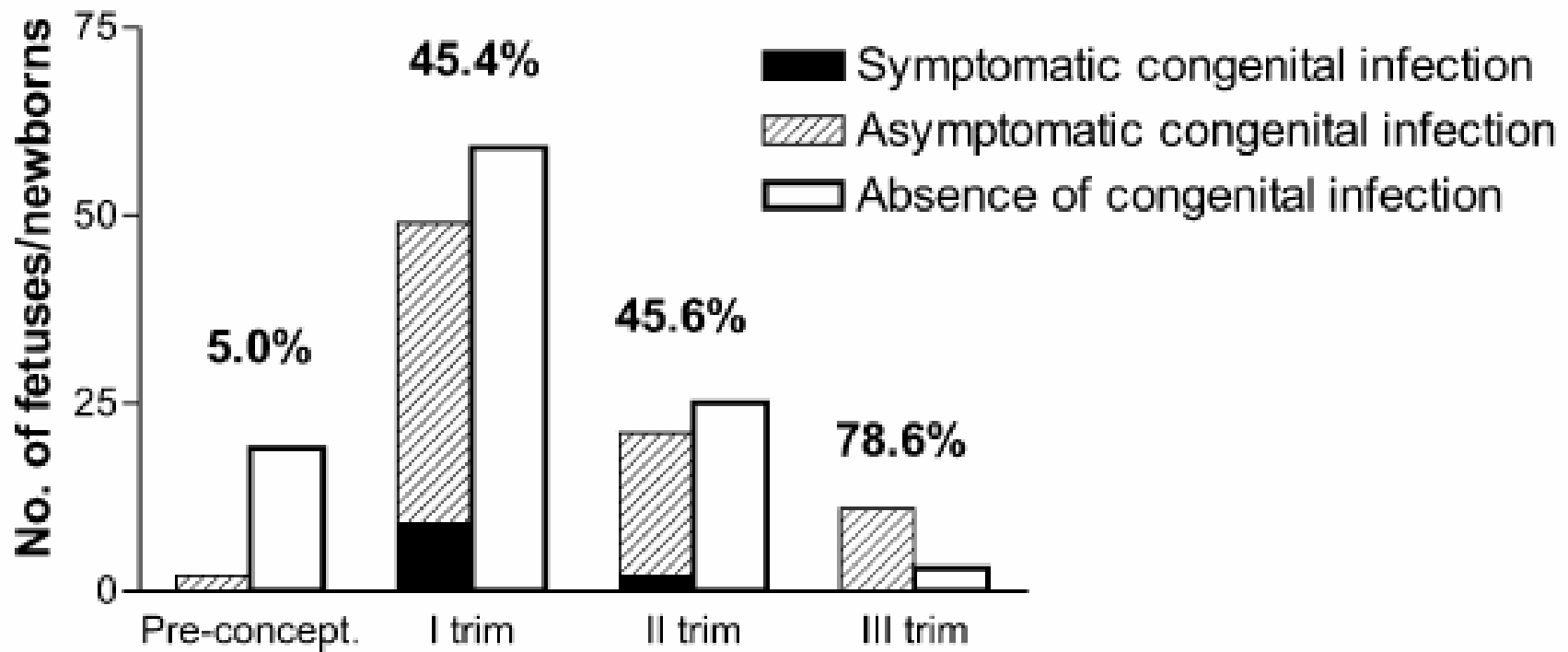
CMV-Infektion in der Schwangerschaft

- Übertragung bei Primärinfektion 40-50%
- Übertragung bei Reaktivierung/Reinfektion 1-3%
 - Möglicherweise häufiger (Plazentastudien)
- Ca. 0,2-2,2% aller Lebendgeburten infiziert
 - Bei Kindern HIV-infizierter Mütter etwa 2-3 fach höhere Rate
- Nur ca. 10% bei Geburt symptomatisch
- 8-15% der asymptomatisch Infizierten entwickeln Spätschäden



CMV-Infektion in der Schwangerschaft

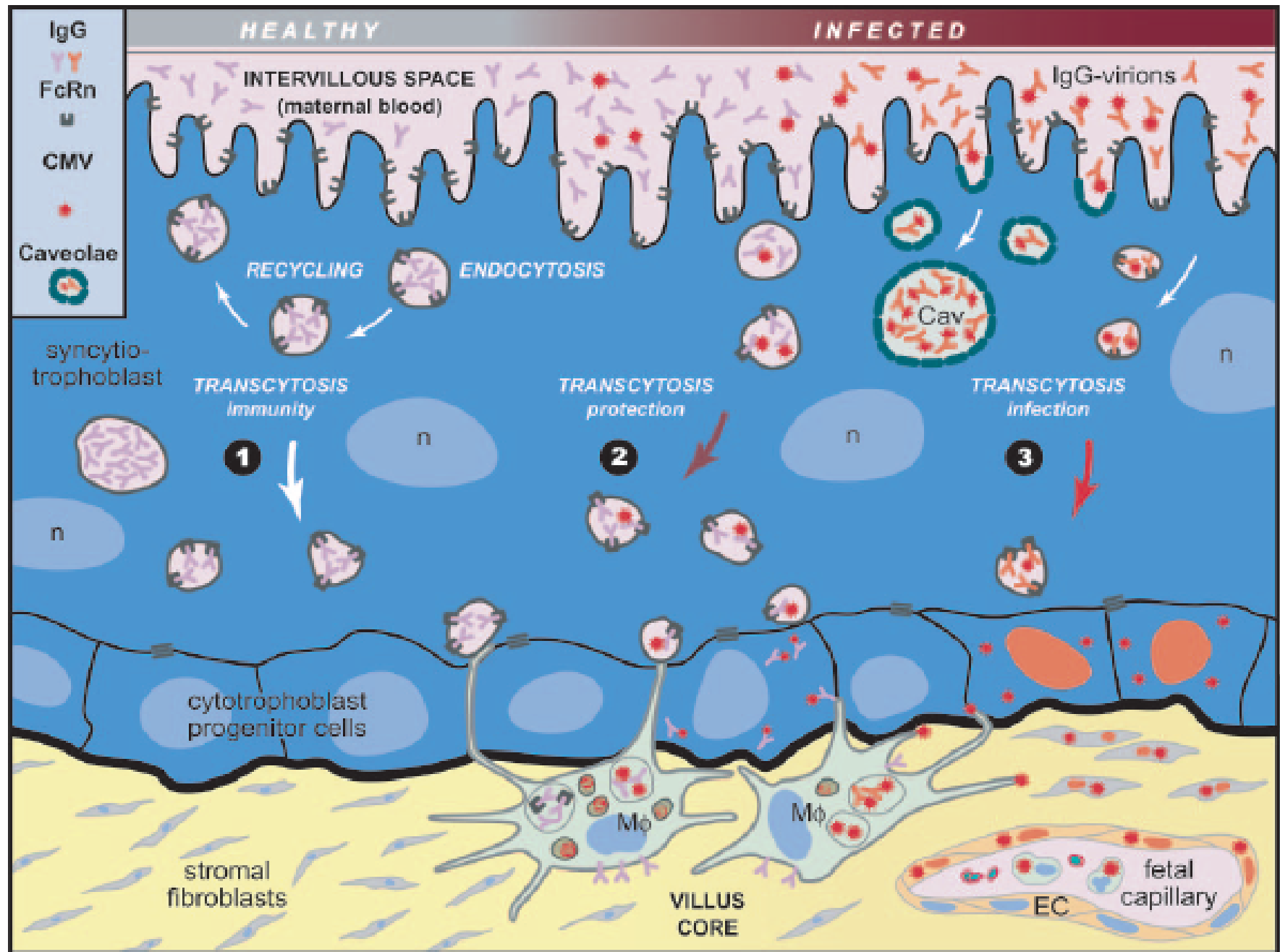
Transmission of HCMV infection according to gestational age



Kongenitale CMV-Infektion Pathologie

- Virus repliziert in Uterus-Endothelzellen und wird an Plazenta übertragen: fokale Infektion und Entzündung
- Virusweitergabe an Cytotrophoblast, dann Fibroblasten in fetalen Kapillarendothelien, im letzten Trimenon auch direkte Infektion der fetalen Endothelien durch Leukozyten
- Sekundärinfektionen: lokale Reaktivierung im Uterus durch lokale Immunsuppression (allogene Stimulation)
- Niedrig averse Antikörper gegen gB scheinen mit Übertragung assoziiert





Kongenitale CMV-Infektion

Neuropathologie

- Neurale Stammzellen als Hauptinfektionsort im ZNS
- Lytische Infektion unreifer Gliazellen
- Persistierende Infektion der Neuronen
 - Durch lokale Reaktivierungen können später auftretende Schäden entstehen



Kongenitale CMV-Infektion

Symptome:

Hepatosplenomegalie (45%), Thrombopenie (50%), Transaminasenerhöhung (50%), Anämie, Petechien

ZNS:

Krampfanfälle, Spastische Paresen, Chorioretinitis, uni- oder bilateraler Hörverlust (SNHL), mentale Retardierung



Folgen der CMV-Infektion: SNHL

- SNHL = sensorineuraler Hörverlust (hearing loss)
- Häufigste Schädigung durch kongenitale CMV-Infektion sowohl bei Primärinfektion als auch bei Reinfektion/Reaktivierung
- 22-65% der bei Geburt symptomatischen, 6-23% der asymptomatischen
- Einseitiger Hochfrequenzverlust – beidseitiger Totalverlust
- Zu späte Erkennung, auch bei Sekundärinfektionen
- Ca. 20-30% aller im Alter bis 5 Jahre auftretenden SNHL-Fälle gehen auf CMV zurück, bei Verlust >40dB über 40%.
- SNHL korreliert mit niedrigem Geburtsgewicht und mentaler Retardierung



Diagnostik in der Schwangerschaft

- Bei Symptomen der Mutter oder Ultraschallauffälligkeiten: Serologie
 - IgG, IgM, IgG-Avidität
 - GB-Antikörper, Neutralisierende Antikörper
 - Niedrig avide IgG-Antikörper zeigen frische oder kürzliche, in den vergangenen 2-3 Monaten erworbene Primärinfektion an
 - IgM ist häufig positiv und bei hoher Avidität nicht diagnostisch verwertbar
 - Hoch avide Antikörper frühestens nach 4-5 Monaten



Diagnostik in der Schwangerschaft

- Bei Infektion der Mutter im 1. und 2. Trimenon
 - Pränatal-Diagnostik möglich
 - PCR aus Fruchtwasser frühestens 4-6 Wochen nach wahrscheinlichem Erkrankungsbeginn bei der Mutter
 - Hohe Viruslast von $>10^5/\text{ml}$ mit schlechterer Prognose korreliert
 - 2-wöchentliche Ultraschallkontrollen



Diagnostik in der Schwangerschaft

- Bei Infektion in der Spätschwangerschaft
 - Infektion des Kindes wahrscheinlich
 - Korrelation der Viruslast mit späterem Outcome fraglich (keine Untersuchung)
 - Ultraschallkontrollen



Prädiktive Faktoren

- Viruslast bei Geburt
 - Widersprüchliche Ergebnisse bei Urin-Viruslast
 - Viruslast > 10000 Kopien/ml im Blut in mehreren Studien korreliert mit schon bestehenden oder sich entwickelnden Symptomen, nicht mit SNHL
 - Viruslast < 1000 Kopien/ml NPW von 95%
 - Bestehen einer Thrombopenie bei Geburt und von US-Auffälligkeiten in der Schwangerschaft korreliert mit schlechterem Outcome



Prädiktive Faktoren

- Cranialer Ultraschall bei infizierten Säuglingen: 12/57 hatten Auffälligkeiten, 2/39 asymptomatischen und 10/18 symptomatischen
- 8% der Unauffälligen SNHL
- Ohne Auffälligkeiten keine Retardierungen und motorische Störungen
- Abnormer US OR 8.5



Prädiktive Faktoren

- Bildgebende Verfahren bei Geburt
 - Abnormer CT-Scan OR 21.2
 - MRT gibt wichtige Zusatzinformationen und ist noch sensitiver als CT (Polymicrogyrie, Hippocampus-Dysplasie, Zerebelläre Hypoplasie)
- Plazentahistologie: Anzahl der infizierten Zellen korreliert mit Schwere der Infektion (Zwillingsuntersuchung)
- β 2-Microglobulin im Liquor: Konzentration korreliert mit neurologischen Schäden (6,21mg/l vs. 1,68 mg/l median)



Prädiktive Faktoren

- Für SNHL bisher kein prädiktiver Faktor bei asymptomatischen Kindern
- Regelmäßige audiologische Untersuchungen und Tests der Vestibularisfunktion (häufig assoziierte Schädigung) bis zu 6 Jahre nach Geburt



Prädiktive Faktoren

- Prospektive Studie zum Outcome nach Schwangerschaftsalter
 - Hörverlust: 8/34 Kindern (24%) bei Infektion im 1. Trimenon, 1/40 (2,5%) in späterer Gruppe
 - 12% der Kinder der ersten Gruppe hatte mehr als 1 Spätfolge, keines der späteren Gruppe



Therapie der kongenitalen CMV-Infektion

- Studie zur intravenösen Gabe von Cytotect in der Schwangerschaft
- Extrem guter Erfolg der Studie, jetzt folgt breit angelegte kontrollierte Multicenter-Studie
- Präliminäre Zulassung von Cytotect in der Schwangerschaft erfolgt



Cytotect in der Schwangerschaft

- Keine Randomisierung – Kontrollgruppe bestand aus Frauen, die Therapie ablehnten
- Therapie- und Präventionsgruppe
- 28 Frauen der Behandlungsgruppen entschieden sich für Abort, Infektionsrate der Kinder nicht bestimmt



Cytotect in der Schwangerschaft

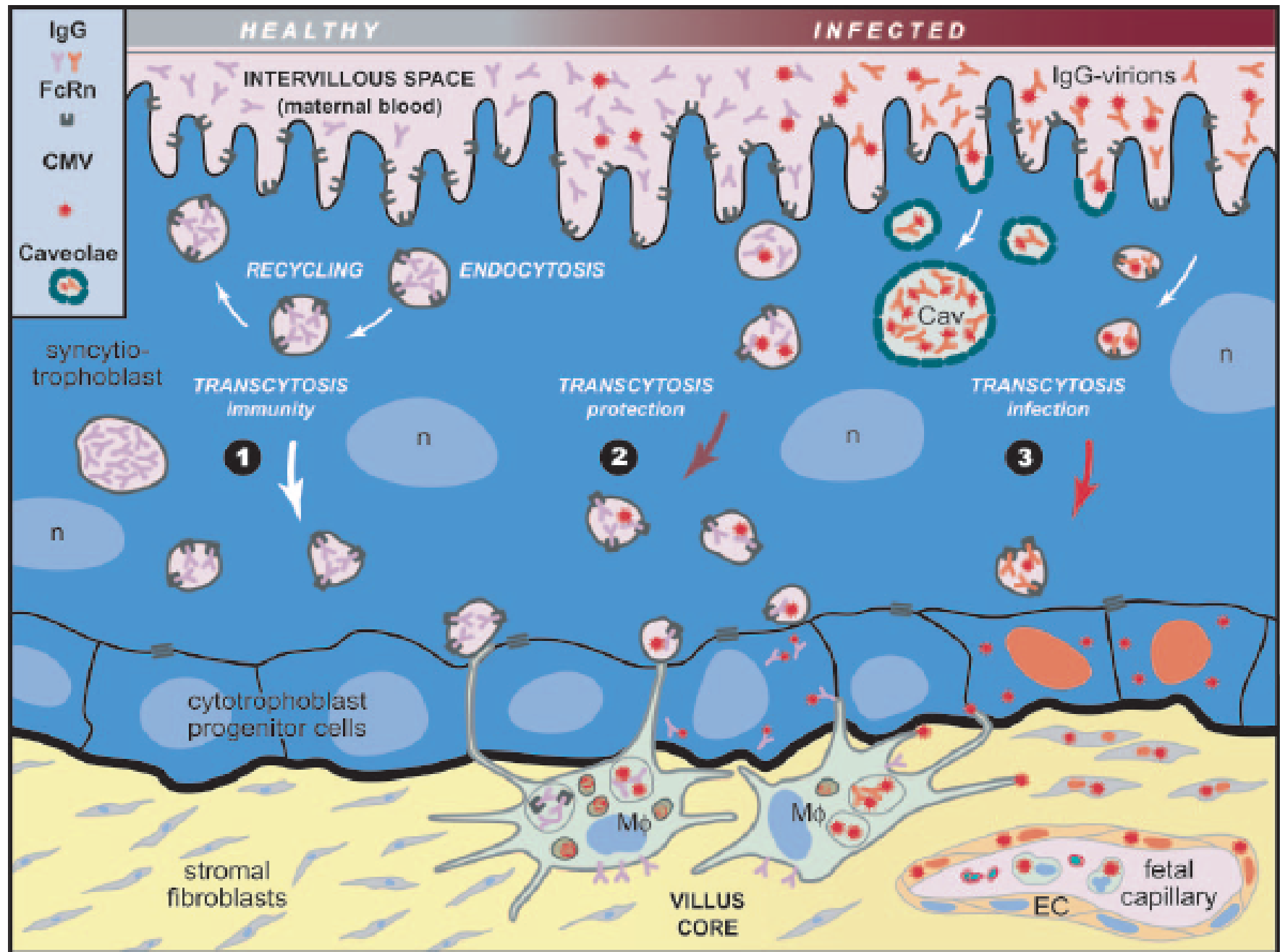
- Therapiegruppe: 1/17 Kindern mit CMV-Krankheit vs. 7/14 in der Kontrollgruppe (50%!)
- Präventionsgruppe: 19% Infektionen vs. 40% in der Kontrollgruppe. Rate der Erkrankungen bei Infizierten gleich
- Gabe von Ig in die NS oder Amnion nicht effektiv
- Gabe von Ig in der Spätschwangerschaft nicht untersucht



Cytotect in der Schwangerschaft

- Wirkung evtl. durch Reduktion der Entzündung in der Plazenta: verbesserter Blutfluss, fötale Ernährung und Oxygenierung
- Evtl. immunmodulatorischer Effekt durch Reduktion der Cytokinausschüttung durch NK-Zellen





Postnatale Therapie

- Ganciclovir i.v.
 - Eine randomisierte, kontrollierte Studie an 42 Patienten (2003)
 - Verbesserung der BSER nach 6 Monaten
 - In der Therapiegruppe keine Verschlechterung, teilweise sogar Verbesserung des Gehörs vs. 41% Verschlechterung in der Kontrollgruppe
 - Nach 1 Jahr 5/24 vs. 13/19 verschlechtert
 - Signifikante Neutropenie bei 70% der Behandelten



Prophylaxe

- Screening von Schwangeren???
 - Seronegative Schwangere: wie weiterverfolgen?
 - Hygienemaßnahmen effektiv (Händehygiene bei Windelwechsel, Vermeiden von Mundküssen mit Kleinkindern)
- Impfung?
 - Neuer attenuierter Impfstoff mit neuem Adjuvans in erster klinischer Phase in Erprobung
 - Mehrere vielversprechende Kandidaten für gB-Impfung



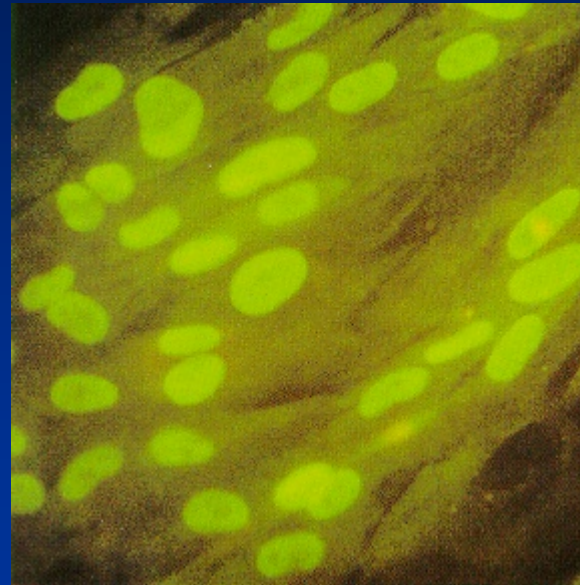
Prophylaxe

- Screening von Neugeborenen
 - Von vielen Ländern gefordert
 - Zahlen aus USA: geschätzte 40 000 Kinder/Jahr infiziert, ca. 8000 permanent geschädigte Kinder: mehr als Down, Spina bifida und Alkoholsyndrom
 - Zahlen aus Frankreich: geschätzte 7500/Jahr. 75 schwer geschädigte, 480 mit Spätschäden, 675 mit SNHL
 - Vaccine wäre kosteneffizient bei Rate von 0.21/100



Diagnostik beim Kind

- Goldstandard
Kurzzeitkultur aus
Urin
- PCR aus Urin
(Inhibitionskontrolle)
- PCR aus Guthrie-
Spots
- PCR aus Speichel



Peri-/postnatale CMV-Infektion

- Bei Kindern <34.SSW: 22% infiziert, nur 1 Kind symptomatisch. Muttermilch als einziger Risikofaktor
- 3 Tage einfrieren bei -20°C soll infektiöse Viruslast in der Muttermilch reduzieren
- Nach postnatalen Infektionen keine Spätschäden
- Diagnostik: CMV im Urin, Serologie von Mutter und Kind, Untersuchung von Urin aller Frühgeburten bei Geburt empfehlenswert



Ausblick

- In Deutschland keine Daten zur Inzidenz
- Prospektive Studie, Untersuchung aller Neugeborenen mit Weiterverfolgung der infizierten
- Entwicklung eines schnelleren und billigeren Testverfahrens

