

Konnatale CMV-Infektionen Die unsichtbare Gefahr

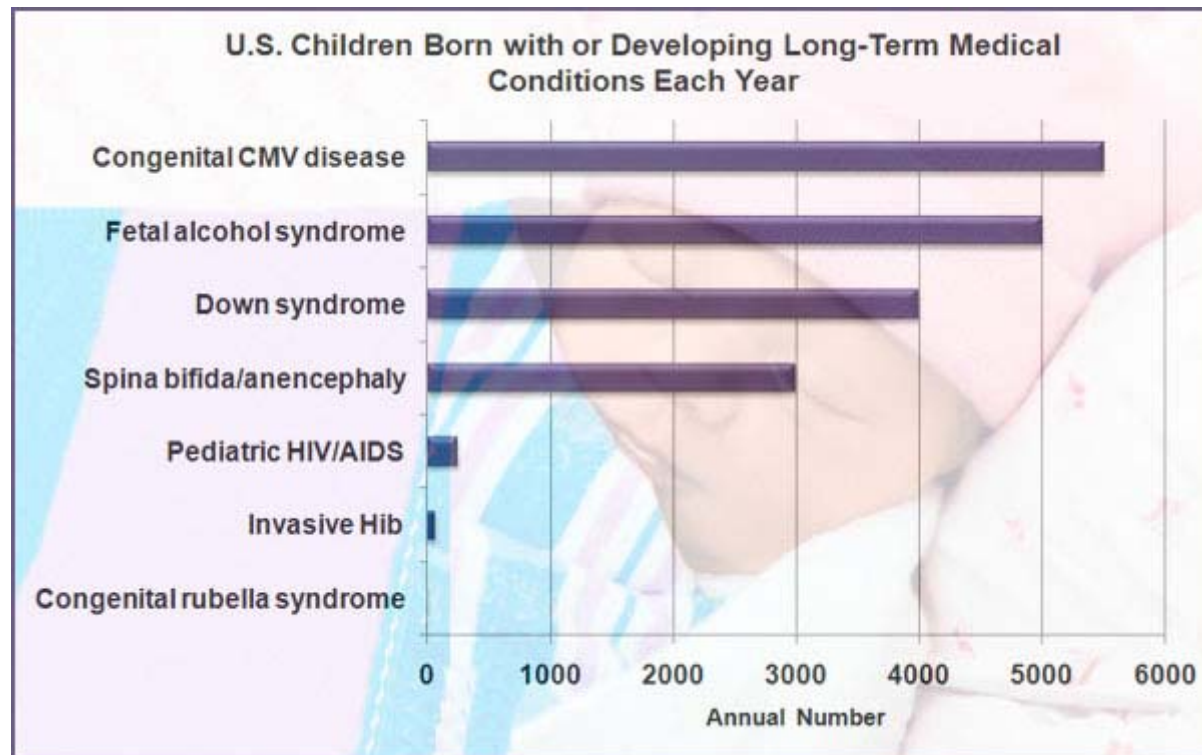
Dr. med. Daniela Huzly
Abt. Virologie, Universitätsklinikum
Freiburg

Akkreditiert nach
DIN EN ISO/IEC 15189



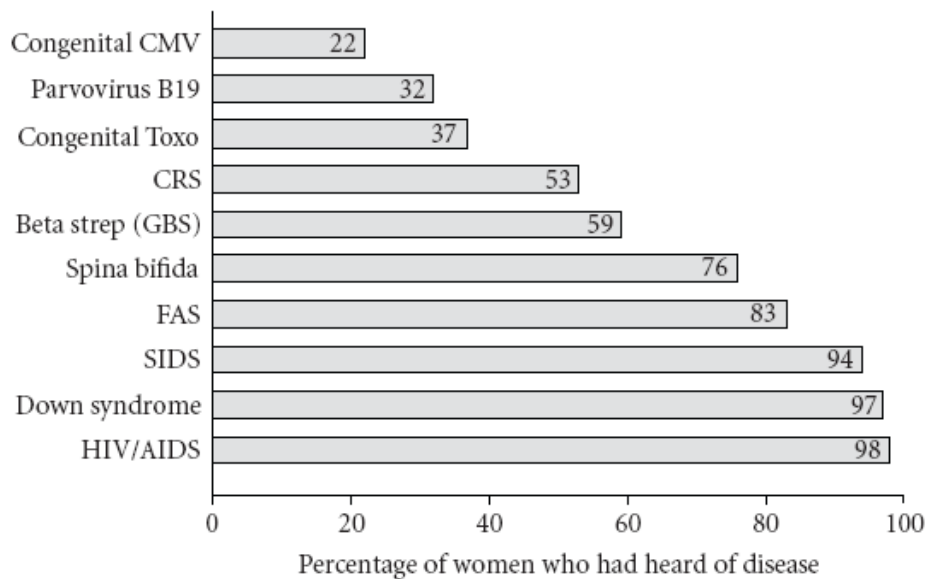
DAC-ML-0212-03-00

Häufigkeit CMV-assoziiierter Langzeitschäden im Vergleich zu anderen angeborenen Schäden

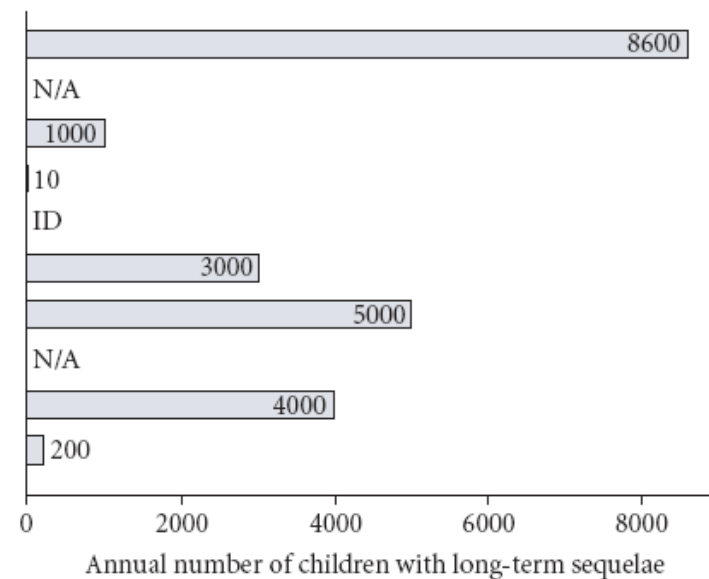


<http://www.cdc.gov/cmV/trends-stats.html>

Kenntnisstand der Frauen bezüglich CMV-Infektionen



(a) Woman's awareness



(b) Estimated disease burden



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Passive Immunization during Pregnancy for Congenital Cytomegalovirus Infection

Giovanni Nigro, M.D., Stuart P. Adler, M.D., Renato La Torre, M.D.,
and Al M. Best, Ph.D., for the Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group*

Übersicht

Neue Studien zu

- Epidemiologie (mathematische Grundkenntnisse erforderlich)
- Übertragungswegen, Hygienemanagement
- Therapie
- Prophylaxe
- Überlegungen zu Screening in Schwangerschaft und bei Neugeborenen

Epidemiologie – prospektive Studien

- 0,2 – 2,0% aller Lebendgeburten mit CMV infiziert
 - Freiburg: 0,6% (Urin)
 - Tübingen: 0,15% (Trockenblut-Filterkarten)
- ca. 10% bei Geburt symptomatisch
 - Petechien/Purpura (Thrombopenie), dir. Bilirubin >2mg/dl, Hepato-Splenomegalie, Mikrocephalie, Chorioretinitis, zerebrale Verkalkungen
 - 5% mit schweren Symptomen
 - >70% Spätschäden
- 10-15% der bei Geburt asymptomatischen entwickeln Hörverlust (SNHL)

Inzidenz cCMV in verschiedenen Ländern

Land	Seroprävalenz CMV	Rate cCMV (birth prevalence)
Chile	98%	1,7%
Finland	85%	2,0%
Israel	80,5%	1,0%
Italien	70%	0,6%
Japan	94%	0,7%
Korea	96%	1,2%
US-Texas	50%	0,44%
US-Alabama	53,5%	0,57%
Alabama 2	77%	1,4%

Kenneson et Al, Rev.Med.Virol.2007, 17, 253

CMV congenital infection in developing countries and reinfection in pregnancy

Marisa Marcia Mussi-Pinhata (San Paulo, Brasil) :

„Most congenital infections result from non-primary infections.“



Oscar Wilde: „I have my own opinions, so don't confuse me with facts...“

Gesamtrisiko einer konnatalen CMV-Infektion



1000 Schwangerschaften

450 Seropositiv

1% Übertragung

4-5 infizierte Kinder

550 Seronegativ

1% Neuinfektionen=5,5

40% Übertragung

Ca. 2 infizierte Kinder

Attribution of Congenital Cytomegalovirus Infection to Primary Versus Non-Primary Maternal Infection

Chengbin Wang, Xingyou Zhang, Stephanie Bialek, and Michael J. Cannon

Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

Congenital cytomegalovirus (CMV) infection is a leading cause of developmental disabilities. In the United States during the period 1988–1994, approximately one-quarter of congenital CMV infections were attributable to primary maternal infection ($n = 8772$), and three-quarters were attributable to non-primary maternal infection ($n = 29,918$). Effective prevention strategies need to be developed for both primary and non-primary maternal infections.

Prospektive Studie aus Brasilien

- 10000 Geburten eingeschlossen
- 119 CMV positiv
 - 12 Kinder bei Geburt symptomatisch (10%), 6 davon schwere Symptomatik (5%)
- Von 92 Kindern, die weiterverfolgt wurden, hatten 11 nach 15 Monaten Hörverlust (12,3%). 60% waren symptomatisch bei Geburt
- Von 57 Frauen lag Serostatus bei Beginn der Schwangerschaft vor: nur 4 Primärinfektionen
 - 5/53 Sekundärinfektionen hatten mind. 1 Symptom bei Geburt

CMV- vertikale Übertragung



Primärinfektion während
der Schwangerschaft

Prophylaxe, Therapie,
Schwangerenscreening



Reaktivierung/Reinfektion
während der Schwanger-
schaft

Prophylaxe???
Neugeborenenenscreening?

CMV-Primärinfektion während der Schwangerschaft

Serokonversionsraten in prospektiven Studien:

- Deutschland 55% Seronegativität, 0,4% Serokonversionsrate
- Belgien 88% Seronegativität, 1,8% Serokonversionsrate
- USA: Serostatus und Serokonversionsraten abhängig von Ethnizität und Sozialstatus, bis zu 3% Serokonversion

Risiken für eine CMV-Infektion

- Risikofaktoren für Seronegativität: Jung, weiß, hoher sozioökonomischer Status, Leben in entwickelten Ländern
- Haushaltsübertragungen: „Force of infection“ ohne Kleinkind 3,4%; mit Kleinkind 16,1%; bei negativem Partner 7,3%
- Eltern von Kindern, die CMV ausscheiden, haben ein 10fach höheres Risiko (24%)

Risiken für eine CMV-Infektion

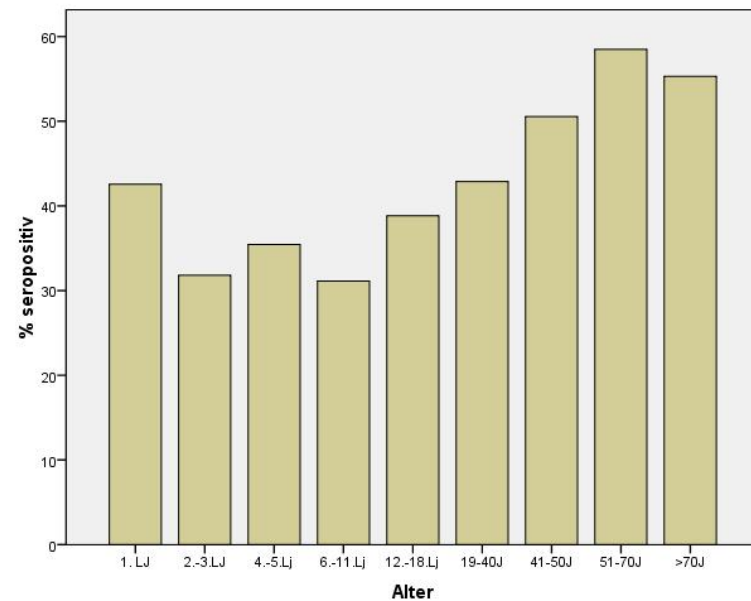
- Kontakt zu Kindern <3 J. als Hauptrisiko identifiziert
 - 23% positive Kinder in Kindertageseinrichtung
 - Erzieherinnen jährliche Serokonversionsrate von 8%
- Kleinkinder scheiden große Mengen von Virus in Urin und Speichel aus, wenn sie infiziert sind
- Ausscheidung geht über Wochen bis Monate

Wie werden Kinder infiziert?



CMV-Seroprävalenz in Abhängigkeit vom Alter: 30% schon im ersten Lj infiziert

Stillen: >90% aller seropositiven Mütter scheiden CMV in der Muttermilch aus



Infektion von Babies/Kleinkindern



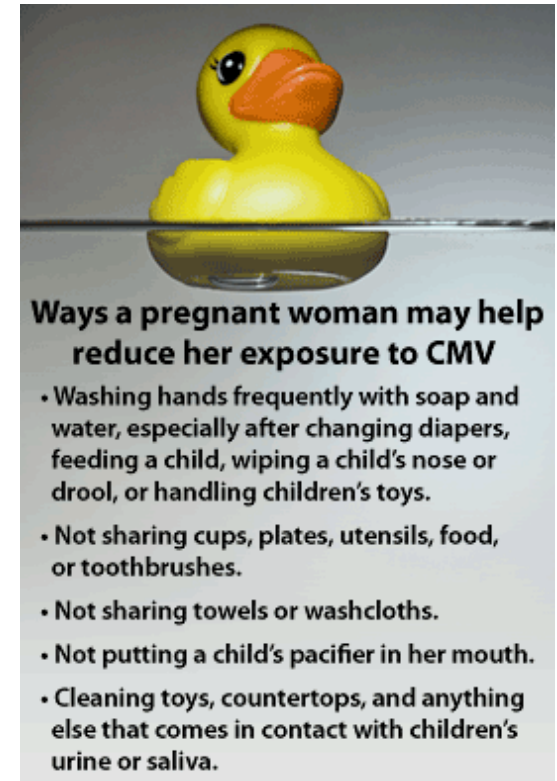
Anne Geddes: 123 pots

Baby-Krabbelgruppen
(Pekipgruppen)



Prophylaxe der Primärinfektion: Hygienemaßnahmen

- Händewaschen nach Windelwechsel etc.
 - Waschen mit fließendem Wasser effektiv, Seife oder Desinfektionsmittel kein zusätzlicher Effekt
 - Feuchte Babytücher ungünstig
- Verzicht auf Mundküsse, keine Gegenstände oder Nahrungsmittel gemeinsam in den Mund nehmen



CMV – Überlebensfähigkeit auf Gegenständen

- Metall: bis 1h (bei sichtbarer Feuchtigkeit)
- Glas: bis zu 3h (länger als sichtbare Feucht.)
- Plastik: 3h
- Gummi: bis zu 6h
- Holz: 1h
- Kleider: bis zu 6h
- Cracker: hohe Viruslast, >6h
 - Do not share food with children!



Hygienemaßnahmen

- Reduktion der Neuinfektionen durch Beratung um mind. 50%, je nach Studie
- Effekt hält nicht an, Beratung muss bei jeder Schwangerschaft erneut durchgeführt werden

Screening von Schwangeren

- CMV-IgG in der Frühschwangerschaft
 - Vorgehensweise bei negativem IgG?
 - Nachtestung von IgM oder IgG und IgM? Wie oft?
- Wenn HIG Therapiestudie erfolgreich verläuft, soll Schwangerenscreening in der Frühschwangerschaft eingeführt werden
 - Aktuell IGeL
- Hygienemanagement
 - Reinfektionen? Soll nur die seronegative Schwangere sich die Hände waschen?



Therapie der CMV-Infektion während der Schwangerschaft

- Ganciclovir nicht zugelassen, potentielle Teratogenität
 - Einzelne Fallberichte geben keine Hinweise
 - Wirksamkeit nicht gesichert
- Neuere Studien zu Valacyclovir (geringe Aktivität gegen CMV)
 - Plazentagängig, Viruslastreduktion
 - Noch nicht abgeschlossen

Hyperimmunglobulin-Therapie während der Schwangerschaft

- Bisher nur Einzelfallberichte und Berichte einer Studiengruppe (Nigro, Adler, Pereira)
 - Wirkung über Aktivität in der Plazenta, Verbesserung der Sauerstoffversorgung des Feten
 - Prävention der Übertragung: In initialer Studie <20% vs. >50% in Kontrollgruppe
- Retrospektive Analyse von Off-Label-Use Fällen, leicht reduzierte Rate von Infektionen, 10% niedriger als erwartete Rate
 - Unterschiedlichste Infektionszeitpunkte

Therapie mit Hyperimmunglobulin

- Therapie der Infektion des Feten: Reduktion von Ultraschallauffälligkeiten, aber postnatal Symptomatik entwickelt
 - In Übersichtsarbeit von 2009: Empfehlung, Therapie durchzuführen, wenn Ultraschallauffälligkeiten bestehen und/oder hohe VL im Fruchtwasser nachweisbar

Table 2
Recent case reports of fetuses treated with hyperimmune globulin.

Reference	Number of subjects	Fetal manifestations (weeks gestation)	Product used (weeks gestation)	Fetal outcome	Newborn outcome
34	1	Fetal hydrops (26 weeks)	Gammagard-Baxter (28 weeks)	Hydrops resolved	Died 6 h of age following delivery at 29 weeks
35	1	Placentomegaly, ascites, echogenic bowel, hepatomegaly (20 weeks)	Cytogam (21 weeks)	All resolved	Normal except for unilateral hearing deficit
36	1	Fetal hydrops (17 weeks)	Cytogam (28 weeks)	Hydrops resolved	Small for gestational age GA and periventricular calcifications—normal at 9 months
33	3	Ventriculomegaly (3 fetuses); echogenic bowel (1 fetus); hepatomegaly with ascites (1 fetus)	Cytotec-Biotest (variable)	Resolved	Normal—various ages

Therapie mit Hyperimmunglobulin

- Prospektive randomisierte Studie der Firma Biotest: noch keine Daten veröffentlicht
 - Niedrige Rate von Primärinfektionen
- Studie in Italien (Revello) unabhängig von Biotest
 - Randomisiert, Plazebokontrolliert, Doppelblind

CCMV bei seropositiven Schwangeren

- Reinfektion vs. Reaktivierung
- Auch bei Seropositivität kommen symptomatische Infektionen vor
 - In brasilianischer Studie 10%
 - Entwicklung von SNHL in ähnlicher Häufigkeit
- Aktuelle Daten sprechen für Reinfektionen mit neuen Virusstämmen (*Arora JID2010; Ross JID2010; Yamamoto AJOG 2009*)
 - Virämie und Ausscheidung gezeigt
- Einzelfallberichte von Reaktivierungen und symptomatischer kongenitaler Infektion

CMV-Screening von Neugeborenen

- Dried blood spots
 - Sensitivität in Frage gestellt
 - Viruslast im Blut v.a. bei Reaktivierung/Reinfektion vermutlich niedrig oder negativ: Studien, die postpartale Ausscheidung messen kommen zu höheren Fallzahlen
- Speichel unmittelbar postpartal (orale Abstriche)
 - Leicht abzunehmen, PCR teuer?
- Urin
 - Sehr sensitiv, schlecht abzunehmen, hoher logistischer Aufwand

Keine der Methoden momentan automatisierbar

CMV-Screening Schwangere/Neugeborenes

- >90% entscheiden sich für IgG-Screening, wenn angeboten
 - finden Informationsangebot gut
 - würden sich für Immunglobulingaben und andere Maßnahmen entscheiden
- Befragung von Frauen: Würden Screening von Kindern sinnvoll finden, auch wenn ihr Kind unauffällig infiziert wäre

Prophylaxe – Impfung

- Verschiedene Kandidaten in Erprobung (attenuierter Impfstoff, rekombinante GB-Vakzine, DNA-Vakzine)
- NEJM: GB-Vakzine Phase III clinical trial
 - 50% Reduktion der Infektion (18/31)
 - 1 Kongenitale Infektion in der Vakzinegruppe, 3 in der Plazebogruppe

Postnatale Therapie

- Ganciclovir i.v. 6 Wochen
 - Randomisierte, kontrollierte Studie an 42 Patienten (2003), Verbesserung der BSER nach 6 Monaten; langfristig fraglicher Erfolg, signifikante Neutropenie bei 70% der Behandelten
- Ganciclovir 6 Wo. gefolgt von Valganciclovir bis 1J bei 23 symptomatischen Kindern (Amir 2010): besserer Langzeiterfolg, gut verträglich
- Ganciclovir bei asymptomatischen Kindern: Verhinderung von SNHL (0% vs. 11%)
 - Kleine Zahlen
- Valganciclovir oral: kontrollierte Studie im Gange

Zusammenfassung

- Höchstes Risiko der CMV-Infektion durch Kontakt mit Kleinkindern
- Hygienemaßnahmen sind effektiv
- Umdenken: größere Anzahl von infizierten Kindern durch Reinfektionen/Reaktivierungen
 - Auch in Hochprävalenzländern symptomatische Infektionen
- Therapie mit HIG noch nicht abschließend bewertbar
- Impfungen in klinischen Studien, Wirksamkeit eingeschränkt
- Screening von Schwangeren und Neugeborenen ist aktuell noch nicht in Sicht

Danke für Ihre Aufmerksamkeit...

