Forebyggelse og behandling af cytomegalovirusinfektion hos gravide og nyfødte

Annie Maria Kastrup, Jens Peter Bonde & Luise Mølenberg Begtrup

STATUSARTIKEL

Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Ugeskr Læger 2019;181:V08180573

Kongenit cytomegalovirusinfektion (kCMV) er den hyppigste medfødte infektionssygdom siden den globale indsats mod rubella [1, 2] og den hyppigste infektiøse årsag til sensorineuralt høretab, mental retardering, medfødt misdannelse og forsinket psykomotorisk udvikling i den vestlige verden [2, 3]. Alligevel er kendskabet og opmærksomheden blandt sundhedsfaglige lille og rådgivningen af gravide sparsom. I en nyligt publiceret konsensusartikel i The Lancet Infectious Diseases beskriver man sågar, at den manglende viden kan være medvirkende årsag til morbiditet og mortalitet [3]. Der foretages ikke screening for cytomegalovirus (CMV) blandt gravide, og nyfødte testes kun i beskedent omfang, hvorfor tidligt indsatte interventioner hos afficerede børn er begrænset.

Formålet med denne artikel er at beskrive behandlingsmuligheder og særligt forebyggelsesmuligheder, herunder hvad der foreligger af anbefalinger, som bør videreformidles til gravide.

PRÆVALENS OG ÆTIOLOGI

CMV tilhører herpesfamilien og findes hos inficerede livslangt latent i de hvide blodlegemer [4]. CMV kan udskilles i alle kropsvæsker i måneder til år efter primærinfektionen [3, 5]. Smitte forekommer ved direkte kontakt med virusholdige kropsvæsker [4-6]. En CMV-infektion kan være primær eller sekundær, hvor der i sidstnævnte tilfælde er tale om infektion med en anden CMV-stamme eller reaktivering af en latent infektion [7]. Prævalensen af seropositive danske kvinder i den fødedygtige alder er usikker. Den seneste opgørelse fra 1979 er baseret på en mindre, regional undersøgelse. Her var prævalensen 67-76% blandt 30-44-årige. Studiets alder begrænser i sig selv validiteten i dag [8].

Ved maternel infektion kan barnet smittes vertikalt in utero, perinatalt (under fødsel) eller postnatalt (ved amning). Smitte ved amning er især en risiko for børn, der er født før 32. gestationsuge, hvor de maternelle antistoffer begynder at komme over placenta [9].

Globalt er prævalensen af kCMV rapporteret til 0,2-2% (gennemsnitligt 0,64% i de industrialiserede lande) [3]. Forekomsten af kCMV i Danmark er i det danske studie fra 1979 estimeret til 0,4% [8]. I et nyligt publiceret finsk studie fandt man en prævalens på 0,2%. Forfatterne estimerede, at den lave prævalens skyldtes den generelle finske anbefaling om, at forældre skal undgå spytkontakt med deres børn for at mindske overførsel af streptokokinfektion fra forælder til barn [10].

10-15% af de børn, der fødes med CMV, er symptomatiske ved fødslen (**Tabel 1**) [1]. Halvdelen af disse er udviklingsmæssigt påvirkede [12], og 4% dør som følge af multiorgansvigt eller alvorlig neurologisk skade [11]. Hos 10-15% af de asymptomatiske nyfødte vil der udvikles sequelae senere i livet, særligt i form af sensorineuralt høretab [12] (**Figur 1**).

Sværhedsgraden af kCMV er associeret til gestationsalder ved maternel infektion, hvor risikoen for sequelae øges, jo tidligere i graviditeten infektionen erhverves. Omvendt er der størst risiko for vertikal smitte i slutningen af graviditeten [1, 7]. Risikoen for vertikal smitte af fosteret er 30-40% ved maternel primærinfektion og 1% ved maternel sekundærinfektion [13].

Risikoen for symptomatisk kCMV er ligeledes størst ved primærinfektion [7]. Dog er der stigende evidens for, at risikoen for især høretab er den samme ved primær og sekundær maternel infektion [1, 7, 13]. Sekundære CMV-infektioner er hyppige, og i USA er det estimeret, at mere end 75% af alle kCMV-tilfælde er forårsaget af sekundære infektioner [3].

UDREDNING

Udredning og diagnostik af CMV-infektion hos gravide kan være kompliceret som beskrevet i en nyligt publiceret artikel i Ugeskrift for Læger [14]. Nyfødte udredes med polymerasekædereaktion af spyt og urin [14]. Da tidlig påbegyndelse af behandling har betydning, er udredning af nyfødte med kCMV vigtig [3, 11] og bør ske,

HOVEDBUDSKABER

- Cytomegalovirusinfektion (CMV) er den hyppigste medfødte infektion og kan medføre neurologiske sequelae.
- Inficerede nyfødte med moderate til svære symptomer kan behandles i seks måneder med valganciclovir, og der bør foretages regelmæssig blodprøvekontrol.
- Sundhedsfaglige med kontakt til gravide bør informere om CMV og mulighed for forebyggelse ved simple hygiejniske tiltag.

hvis barnet har en CMV-smittet mor, eller der er tegn på kCMV in utero eller ved fødslen (Tabel 1).

BEHANDLING

Maternel behandling og in utero-behandling

Der findes endnu ikke en veldokumenteret effektiv behandling af gravide med CMV-smitte, men der er forskning og udvikling i gang på området. Strategien rettes mod dels forebyggelse af vertikal smitte og dels forebyggelse og reduktion af sequelae hos smittede fostre.

Kun i få studier har man undersøgt effekten af behandling med CMV-specifikt hyperimmunglobulin (HIG) til forebyggelse af vertikal smitte, og evidensen er forsat usikker [13]. I et italiensk, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie fra 2014 inkluderede man gravide, der var i gestationsuge (GA) 5-26 og havde primær CMV, og randomiserede dem til placebo eller HIG. Medianintervallet mellem infektion og behandlingsstart var fem uger, og behandlingen blev givet hver fjerde uge. kCMV-raten var 30% i behandlingsgruppen vs. 44% i placebogruppen ($p = 0{,}13$) [15]. En tysk forskningsgruppe undersøgte i 2018 halveringstiden af HIG hos gravide og fandt, at den var langt kortere end tidligere antaget. I et ikkerandomiseret interventionsstudie behandlede de derfor 40 gravide, der var i GA 5-14 og havde primær CMV, med HIG hver anden uge. Yderligere fordoblede de dosis og havde et kortere interval mellem diagnose og behandlingsstart. I gruppen, der blev behandlet med HIG, fandt de en signifikant større reduktion i andelen af børn, der blev smittet ved fødslen, end i en historisk kohorte af børn af CMV-smittede gravide ($n = 108$), der ikke havde fået behandling [16]. Nye studier er på vej. Et dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret studie er i gang (Clinicaltrials.gov ID NCT01376778), og der har siden 2007 kørt et randomiseret europæisk multicenterstudie (EudraCT number: 2007-004692-19, clinicaltrialsregister.eu). Derudover skal man i et nyt randomiseret, dobbeltblindet fase 2-studie evaluere effekt og sikkerhed ved brug af valaciclovir til forebyggelse af vertikal smitte (Clinicaltrials.gov ID NCT02351102).

Behandling med HIG hos fostre, der er smittet med CMV, har i studier indikeret en effekt i form af reduceret progression af symptomer. Evidensen er sparsom for behandling med antivirale midler pga. risiko for toksiske og karcinogene bivirkninger [13].

På nuværende tidspunkt anbefales det således ikke at give rutinemæssig behandling til smittede gravide mhp. forebyggelse af vertikal smitte eller give behandling til smittede fostre [3].

Neonatal behandling

I et randomiseret, placebokontrolleret multicenterstudie fra USA og England har man fundet effekt af behandling med valganciclovir hos CMV-smittede nyfødte

TABEL 1

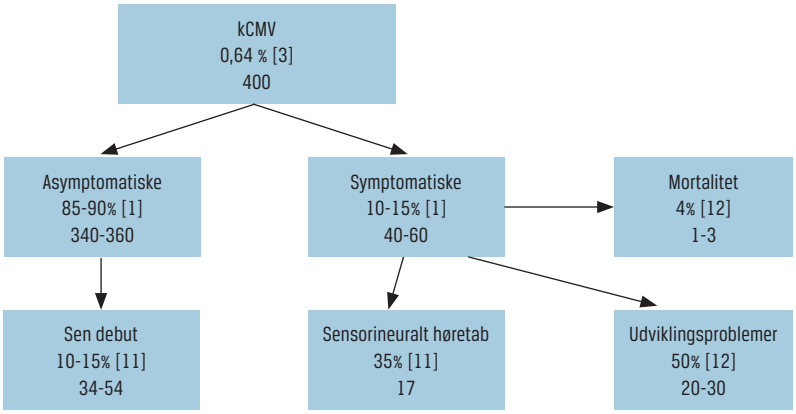
Fund, der bør give anledning til udredning for kongenit cytomegalovirusinfektion kort tid efter fødslen. Baseret på [3, 11].

	Fund
Hos mater	Diagnosticeret primær CMV-infektion
In utero	
Ved ultralyd	IUGR
	Hepatomegali
	Neurologiske fund, især:
	Mikrocefali
	Ventrikulomegali
	Intracerebrale kalcifikationer
	Kortikale og cerebellære malformationer
	Periventrikulære ekkogene forandringer
Hos nyfødte	
Kliniske fund	Lille i forhold til gestationsalder: fødselsvægt < – 2 SD for gestationsalder
	Mikrocefali: hovedomkreds < – 2 SD for gestationsalder
	Petekkier/purpura
	Gulsot, evt. fra 1. dag efter fødsel, skal persistere længere end fysiologisk gulsot
	Hepatomegali
	Splenomegali
	Neurologiske symptomer: sløvhed, hypotoni, kramper, dårlig suttefleks
Parakliniske fund	Anæmi
	Trombocytopeni, 1. uge
	Leukopeni
	Isoleret neutropeni
	Forhøjede ALAT/ASAT-niveauer
	Konjugeret hyperbilirubinæmi
	CSF med pos. CMV-DNA
	Neurologiske forandringer ved billeddiagnostik som beskrevet under In utero
Andre fund	Hørelse: især sensorineuralt høretab
	Visus: især korioretinis
Hos ældre børn	Nydiagnosticeret sensorineuralt høretab uden anden kendt årsag

ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; CMV = cytomegalovirus; CSF = cerebrospinalvæske; IUGR = intrauterin væksthæmning; SD = standardafvigelse.

FIGUR 1

Konsekvenser af kongenit cytomegalovirusinfektion (kCMV) i Danmark. Antal smittede børn pr. år estimeret ud fra fødselsraten i 2017 og en prævalens på 0,64%.



Cytomegalovirus (CMV) er den hyppigste medfødte virussygdom i den vestlige verden. Der er evidens for effekt af profylaktiske tiltag hos gravide og for behandling af tidligt identificerede nyfødte. Opmærksomheden hos sundhedsfaglige er vigtig, så man kan reducere både forekomst og konsekvens af kongenit CMV.

[17]. Primært med baggrund i dette studie anbefaler både konsensusgruppen i Lancet Infectious Diseases [3] og en europæisk konsensusgruppe [11] oral behandling med valganciclovir i seks måneder (indikationer i **Tabel 2**) mhp. bedring af høretab og generel udvikling. Behandlingen skal påbegyndes inden for den første levemåned [3, 11]. I Danmark følges de europæiske anbefalinger, og behandlingen gives flere steder. Intravenøst administreret ganciclovir har også vist signifikant effekt, men med tre gange højere risiko for neutropeni (19% for valganciclovir vs. 63% for ganciclovir) [3, 13].

Desværre er kCMV fortsat underdiagnosticeret, hvorfor børn, der ellers kunne tilbydes behandling, ikke identificeres i tide [13].

FOREBYGGELSE

Screening

I Danmark screenes der for medfødt høretab, fordi tidlige tiltag kan være afgørende for barnets udvikling [18]. Børn med asymptomatisk kCMV og sen debut af høretab bliver ikke identificeret ved denne screening. Screening af nyfødte for kCMV er omdiskuteret, og generel screening af gravide anbefales ikke. Dog bør gravide med mononukleosesymptomer udredes for CMV-infektion [3, 11].

Vaccine

Der er endnu ikke en effektiv og sikker vaccine til rådighed, men udviklingen er fremskreden, og forskellige vacciner kontrolleres p.t. i kliniske studier [19].

Smittekilder og risikogrupper

Små børn, som er seropositive, udskiller høje niveauer af CMV, særligt i urin og spyt [3, 20], og er den mest betydende CMV-smittekilde. Prævalensen af CMV-udskillelse hos raske børn i institution er højere end hos raske børn, der passes hjemme, og udskillelsen er størst hos de 1-2-årige. Blandt børn med kCMV udskiller omkring 80% cytomegalovira, hvilket er 4-7 gange mere end blandt raske børn [20].

Risikoen for at blive smittet med CMV er potentielt højere for kvinder, der arbejder i daginstitutioner eller på børneafdelinger, end for kvinder i andre erhverv. Flere epidemiologiske studier med kvinder, der arbejder med mindre børn, har tydet på en øget serokonverteringsrate og en øget prævalens af seropositive kvinder [21, 22]. I populationer af sygehuspersonale er der derimod ikke fundet højere serokonvertering end hos gravide generelt [22], hvilket kan skyldes deres opmærksomhed på generelle hygiejniske forholdsregler.

Der er også en betydende risiko for smitte i hjemmet. En amerikansk undersøgelse har bl.a. vist, at 30% af de seronegative mødre med børn under to år serokonverterede det første år, hvor barnet gik i daginstitution. Risikoen var størst, når børnene var under 20 måneder [23].

Forebyggende hygiejniske tiltag

Det er muligt at forebygge smitte med CMV. I en undersøgelse af CMV's virulens fandt man, at CMV kunne overleve 0-6 timer uden for kroppen, afhængigt af det kontaminerede materiale [24]. Det er yderligere blevet påvist, at CMV forbliver på håndens overflade i minimum 15 minutter, men at både håndvask og sprit er effektivt til at fjerne levende virus [25]. Fundene understreger betydningen af god håndhygiejne.

To klyngerandomiserede studier fra hhv. 1996 [26] og 2004 [27] samt et fransk, prospektivt studie fra

TABEL 2

Moderate til svære symptomer, som indicerer behandling af nyfødte med kongenit cytomegalovirusinfektion med seks måneders oralt indgivet valganciclovir. Nyfødte i behandling skal følges regelmæssigt med blodprøver. Baseret på [3, 11].

CNS-involvering
Livstruende sygdom
Alvorlig single-organ-involvering
Multiorganinvolvering

CNS = centralnervesystemet.

TABEL 3

Anbefalinger vedr. forebyggelse af cytomegalovirusinfektion ved hygiejniske tiltag, som bør videreformidles til gravide. Baseret på [27, 29] og Arbejdstilsynets vejledning A.1.8-5 2002.

Vask hænder efter kontakt med små børns kropsvæsker, særligt spyt og urin, inkl. efter berøring af overflader og objekter, som små børn har savlet/suttet på, f.eks. legetøj og sut
Vær omhyggelig med bortskaffelse af brugte bleer
Undgå at kysse små børn på munden og undgå at dele bestik, mad, drikkevarer, vaskeklude etc. med små børn

2009 [28] har vist, at information om forebyggende tiltag (**Tabel 3**), hvor den gravide kvinde minimerer sin direkte kontakt med små børns spyt og urin, reducerede forekomsten af CMV-serokonvertering hos gravide. Metodiske problemer i disse studier ledte til et større italiensk observationelt interventionsstudie fra 2015, hvor man har fundet samme tendens med en serokonverteringsrate på 1,2% i interventionsgruppen mod 7,6% i observationsgruppen [29].

Anbefalinger i Danmark

I Sundhedsstyrelsens »Anbefalinger for svangreomsorgen 2013« nævnes ikke rådgivning af gravide mht. forebyggelse af smitte med CMV. Dog anbefales udredning af gravide for CMV ved sygdomstegn (mononukleoselignende symptomer) [30]. I Arbejdstilsynets vejledning for gravide og ammende (A.1.8-5 2002) gøres der opmærksom på risiko for smitte ved pleje af børn i førskolealderen i børneinstitutioner, og det anbefales, at gravide medarbejdere sikrer god håndhygiejne, især ved kontakt med brugte bleer, og at de ikke deler bestik eller mad med børnene. Arbejdstilsynets vejledninger henvender sig primært til arbejdsgivere og arbejdsmiljøorganisationer.

I hvilket omfang danske sundhedsfaglige, der har kontakt med gravide, rådgiver om CMV, er uvist. I syv studier fra andre vestlige lande (bl.a. Australien, USA, Frankrig og Italien) undersøgte man kendskabet til CMV blandt gravide og fandt i alle, at størstedelen af de gravide ikke kendte til eller blev informeret om CMV. I fire studier har man undersøgt kendskabet blandt sundhedsfaglige, og også her var kendskabet til CMV beskedent [3].

KONKLUSION OG ANBEFALINGER

CMV er den hyppigste medfødte virussygdom, og den kan have alvorlige konsekvenser for barnet. Der findes endnu ingen vaccine mod CMV-infektion, og behandlingsmulighederne for et inficeret foster er begrænsede. Behandling af nyfødte med kCMV er mulig, men behandlingsvinduet er lille. Den bedste strategi til at mindske antallet af børn, der fødes med CMV og følger heraf, er forsat forebyggelse. Smitte med CMV kan forebygges med omhyggelig håndhygiejne og minimering af kontakt med spyt og urin, særligt fra børn i 1-3-årsalderen. Rådgivning om forebyggende tiltag har vist effekt på andelen af gravide, der smittes, men til trods for dette viser flere undersøgelser, at både gravide og sundhedsfaglige har beskeden viden om CMV. Særligt praktiserende læger og jordemødre bør have en større opmærksomhed på CMV og rådgive gravide om forebyggende tiltag (Tabel 3). Gravide kvinder, der arbejder i daginstitutioner, skal være ekstra opmærksomme på håndhygiejne. Passer den gravide kvinde børn med kCMV, vil vi anbefale at overveje henvisning til individuel risikovurdering på en arbejdsmedicinsk klinik.

SUMMARY

Annie Maria Kastrup, Jens Peter Bonde & Luise Mølenberg Begtrup:
Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns
Ugeskr Læger 2019;181:V08180573

This review summarises the present knowledge of cytomegalovirus infection (CMV), which is the most common congenital infection. The awareness and knowledge of the disease is, however, limited among healthcare professionals. Neither screening of pregnant women nor testing of newborns is routine. A lack of early identification can lead to an unnecessary increase in morbidity and mortality, as treatment must be started within the first months of life. The best weapon against congenital CMV is primary prevention in the form of information and thorough hand hygiene.

KORRESPONDANCE: *Annie Maria Kastrup.*
E-mail: annie.maria.kastrup.01@regionh.dk
ANTAGET: 4. juni 2019
PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 29. juli 2019
INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk
TAKSIGELSER: *Bo Mølholm Hansen,* Neonatalafsnittet, Børne- og Ungeafdelingen, Herlev Hospital, takkes for kommentarer til artiklen, særligt afsnittet om neonatalbehandling, og *Charlotte Kvist Ekelund,* Center for Føtalmedicin og Gravide, Obstetrisk Klinik, Rigshospitalet, takkes for kommentarer til artiklen, særligt afsnittet om in utero-profylakse og behandling.
LITTERATURLISTE: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus – who, when, what-with and why to treat? J Infect 2017;74: S89-S94.
2. Naing ZW, Scott GM, Shand A et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. Aust New Zeal J Obstet Gynaecol 2016;56:9-18.
3. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis 2017;17:e177-e188.
4. Pedersen C, Andersen ÅB, Bygbjerg I et al. Cytomegalovirus infektion. I: Schaffalitzky de Muckadell OB, Haunsø S, Vilstrup H, red. Medicinsk Kompendium. Bind 1. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2013:756-8.
5. Freer G, Quaranta P, Pistello M. Evaluation of T cell immunity against human cytomegalovirus: impact on patient management and risk assessment of vertical transmission. J Immunol Res 2016;2016:9384813.
6. Mestas E. Congenital cytomegalovirus. Adv Neonatal Care 2016;16:60-5.
7. Kagan KO, Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2017;296:15-26.
8. Kertzel Andersen H, Brostrøm K, Brogård Hansen K et al. A prospective study on the incidence and significance of congential cytomegalovirus infection. Acta Pæd Scan 1979;68:329-36.
9. Kurath S, Halwachs-Baumann G, Müller W et al. Transmission of cytomegalovirus via breast milk to the prematurely born infant: a systematic review. Clin Microbiol Infect 2010;16:1172-8.
10. Puhakka L, Lappalainen M, Lönnqvist T et al. The burden of congenital cytomegalovirus infection: a prospective cohort study of 20 000 infants in Finland. J Pediatric Infect Dis Soc 15. mar 2018 (e-pub ahead of print).
11. Shingadia ED, Florence LG, Melbourne SG et al. A European expert consensus statement on diagnosis and management. Pediatr Infect Dis J 2017;36:1205-13.
12. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T et al. The »silent« global burden of congenital cytomegalovirus. Clin Microbiol Rev 2013;26:86-102.
13. Rawlinson WD, Hamilton ST, van Zuylen WJ. Update on treatment of cytomegalovirus infection in pregnancy and of the newborn with congenital cytomegalovirus. Curr Opin Infect Dis 2016;29:615-624.

14. Vestergaard HT, Thomsen MK, Nielsen L et al. Diagnostik af kongenit cytomegalovirusinfektion i Danmark. Ugeskr Læger 2018;180:V03180221.
15. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. Obstet Gynecol Surv 2014;69:388-90.
16. Kagan KO, Enders M, Schampera MS et al. Prevention of maternal-fetal transmission of CMV by hyperimmunoglobulin (HIG) administered after a primary maternal CMV infectionin early gestation. Ultrasound Obs Gynecol 2019;53:383-9.
17. Kimberlin DW, Jester PM, J. Sánchez P et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. N Engl J Med 2015;372:933-43.
18. Møller TR, Jensen FK, Ekmann A et al. Screening for hørenedsættelse blandt nyfødte i Århus Amt. Ugeskr Læger 2007;169:900-3.
19. Plotkin SA, Boppana SB. Vaccination against the human cytomegalovirus. Vaccine 2. apr 2018 (e-pub ahead of print).
20. Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol 2011;21:240-55.
21. Joseph SA, Béliveau C, Muecke CJ et al. Cytomegalovirus as an occupational risk in daycare educators. Paediatr Child Health 2006;11:401-7.
22. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. Rev Med Virol 2010;20:311-26.
23. Adler SP. Cytomegalovirus and child day care: risk factors for maternal infection. Pediatr Infect Dis J 1991;10:590-4.
24. Stowell JD, Forlin-Passoni D, Din E et al. Cytomegalovirus survival on common environmental surfaces: opportunities for viral transmission. J Infect Dis 2012;205:211-4.
25. Stowell JD, Forlin-Passoni D, Radford K et al. Cytomegalovirus survival and transferability and the effectiveness of common hand-washing agents against cytomegalovirus on live human hands. Appl Environ Microbiol 2014;80:455-61.
26. Adler SP, Finney JW, Manganello AM et al. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviors: a randomized controlled trial. Pediatr Infect Dis J 1996;15:240-6.
27. Adler SP, Finney JW, Manganello AM et al. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. J Pediatr 2004;145:485-91.
28. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? J Clin Virol 2009;46:49-53.
29. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G et al. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. EBioMedicine 2015;2:1205-10.
30. Anbefalinger for svangreomsorgen. Sundhedsstyrelsen, 2013.