CMV postnatal

Perinatalmedizin aktuell

„Neonatologie“

29.10.2021, Hannover

- Klaus Hamprecht, Institut für Medizinische Virologie
- Rangmar Goelz, Abt. Neonatologie

03.11.2021

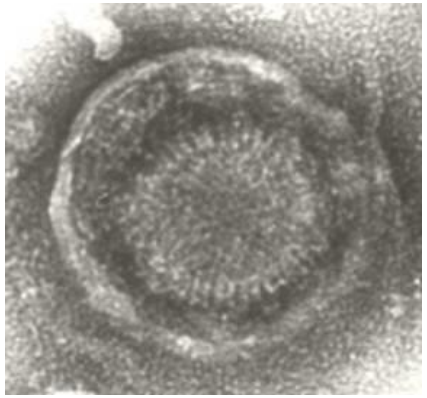
EBERHARD KARLS UNIVERSITÄT TÜBINGEN

Universitätsklinikum Tübingen

© UNIVERSITÄTSKLINIKUM TÜBINGEN.

Vertikale CMV Transmisssion

pränatal



postnatal

- Klaus Hamprecht

03.11.2021

© UNIVERSITÄTSKLINIKUM TÜBINGEN.

Postnatale CMV Infektion während der Laktation

Mutter: CMV-Reaktivierung
Kind: CMV-Primärinfektion

postnatal
- lokale CMV Reaktivierung (97%)
- TR bis 35%
- Schädigt hauptsächlich kleine FG
  (Hamprecht et al., Lancet 2001)

- Klaus Hamprecht

03.11.2021

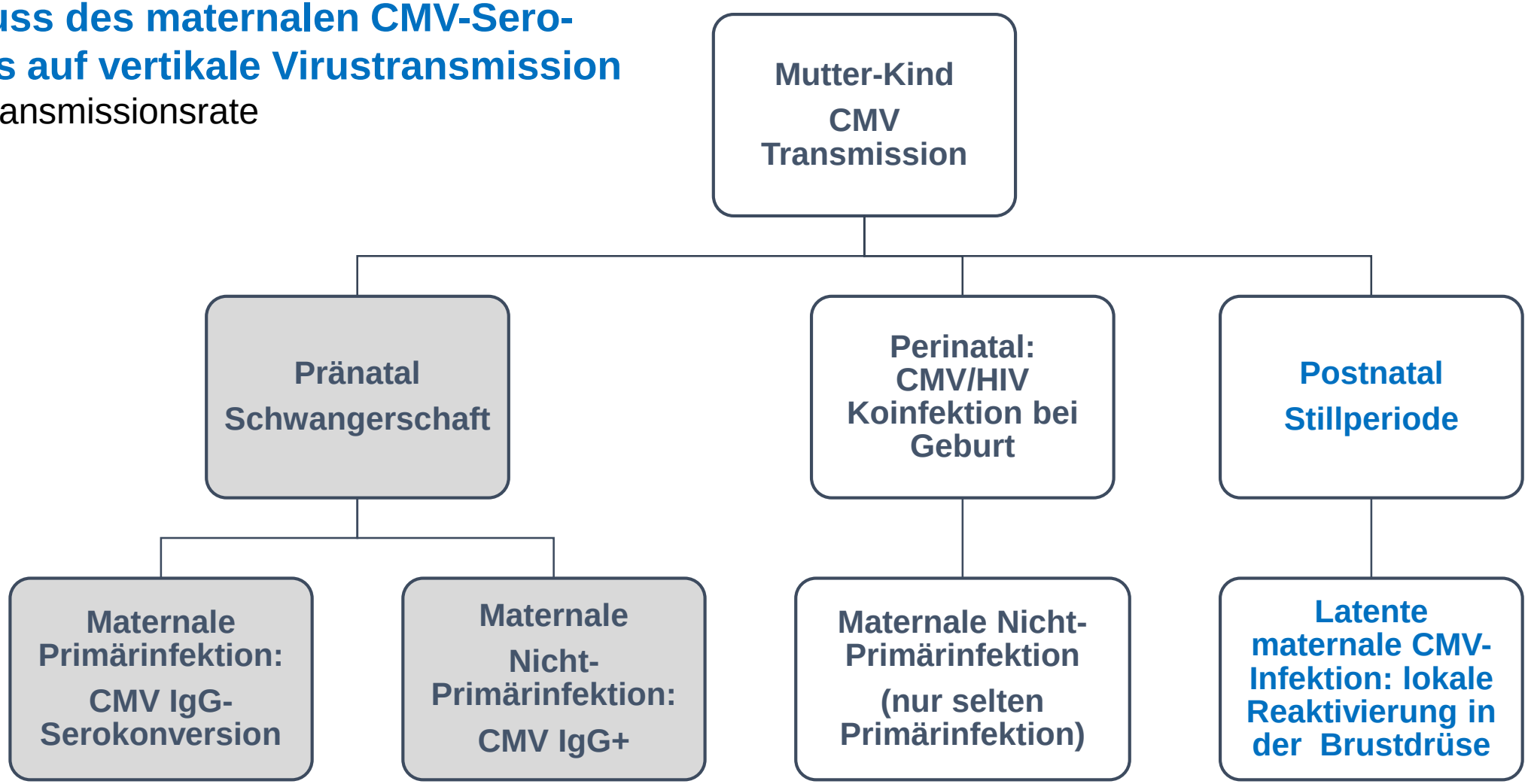
© UNIVERSITÄTSKLINIKUM TÜBINGEN.

EBERHARD KARLS UNIVERSITÄT TÜBINGEN

Universitätsklinikum Tübingen

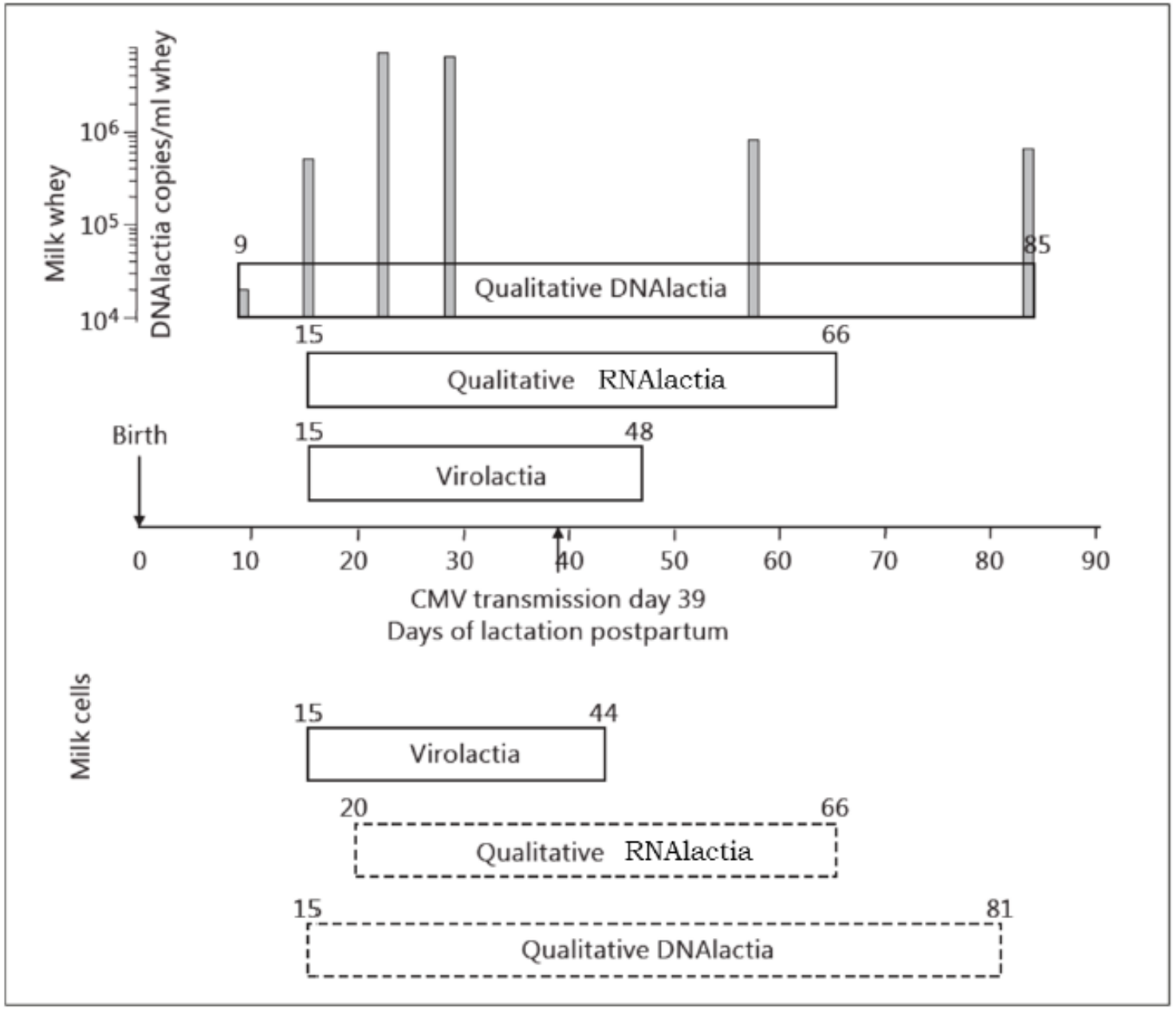
Einfluss des maternalen CMV-Serostatus auf vertikale Virustransmission

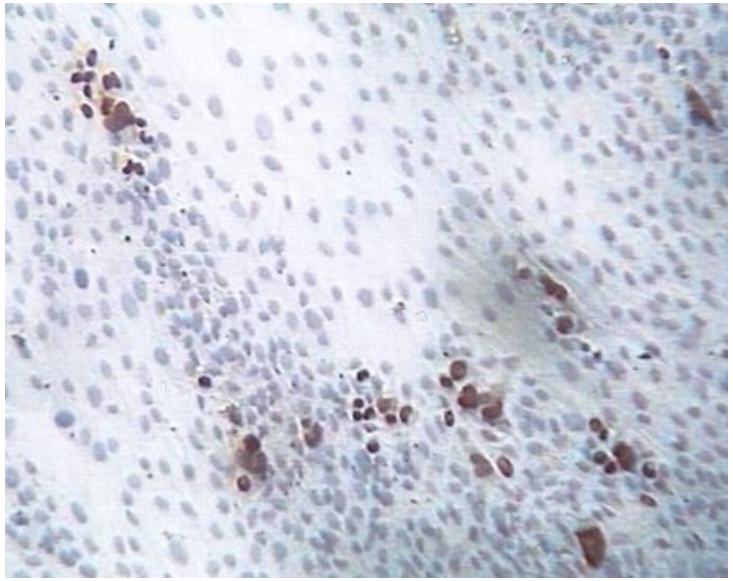
TR: Transmissionsrate



CMV TR:	30-44%	0,5% [0,2-1,0]	in utero HIV infection: 23%	2*-37%
	Rawlinson et al., Lancet Infect 2017 **Buxmann et al,. DÄB, 2017** **Revello et al, 2014 (RCT)**	**Mussi-Pinhata et al., 2018 (BraCHS Study)**	**Adachi et al., Ped Infect Dis J, 2018** **Ellington et al., JID, 2015** **Chang et al., AIDS, 2015**	**Hamprecht et al., Lancet 2001** **Lanzieri et al., Pediatrics 2013** ***Bapistella et al., 2019 inaktivierte Milch**

CMV Reaktivierung während der Laktation





HFF-Mikrokultur von Molke:
CMV IE1-pos Fibroblastenkerne

Maschmann et al., 2015

Unimodale Kinetik der CMV Reaktivierung während der Laktation

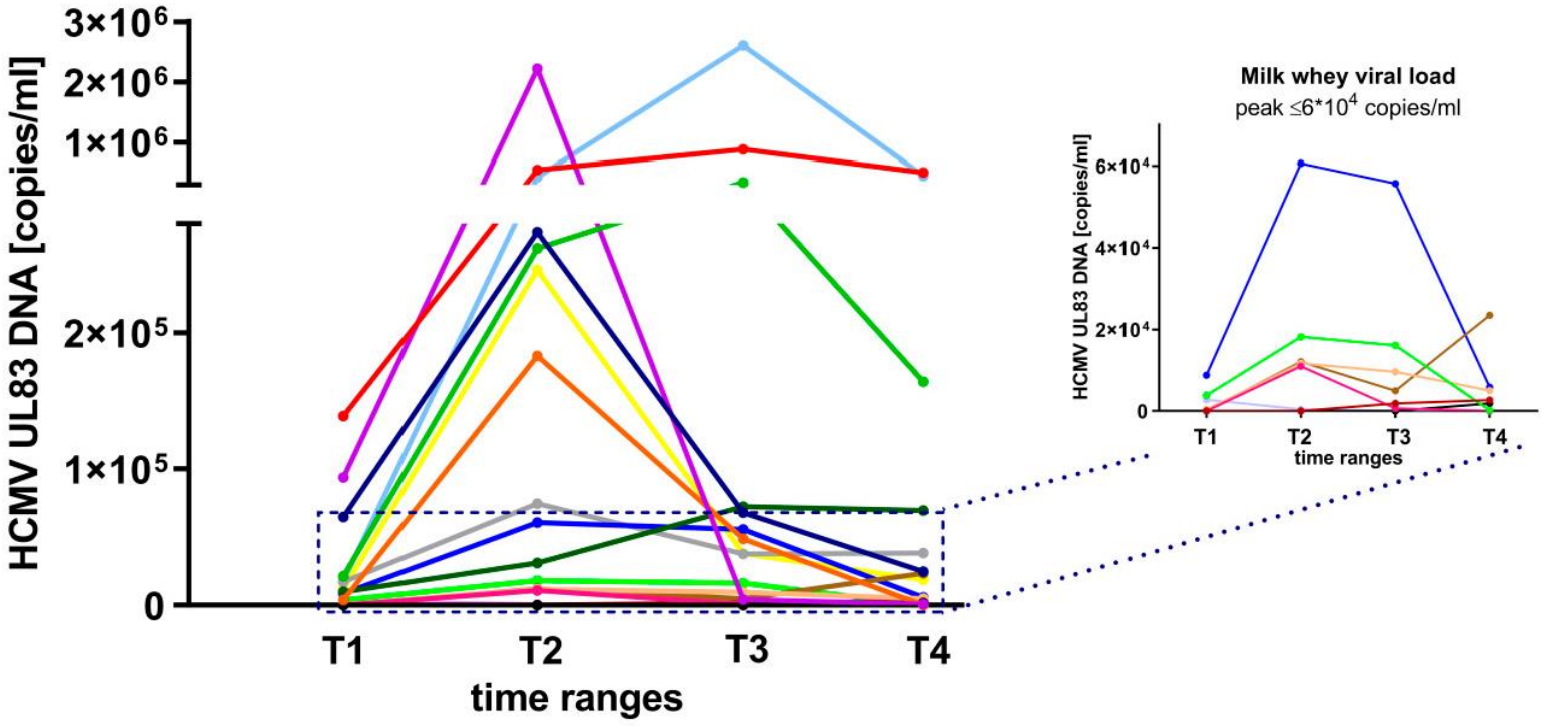
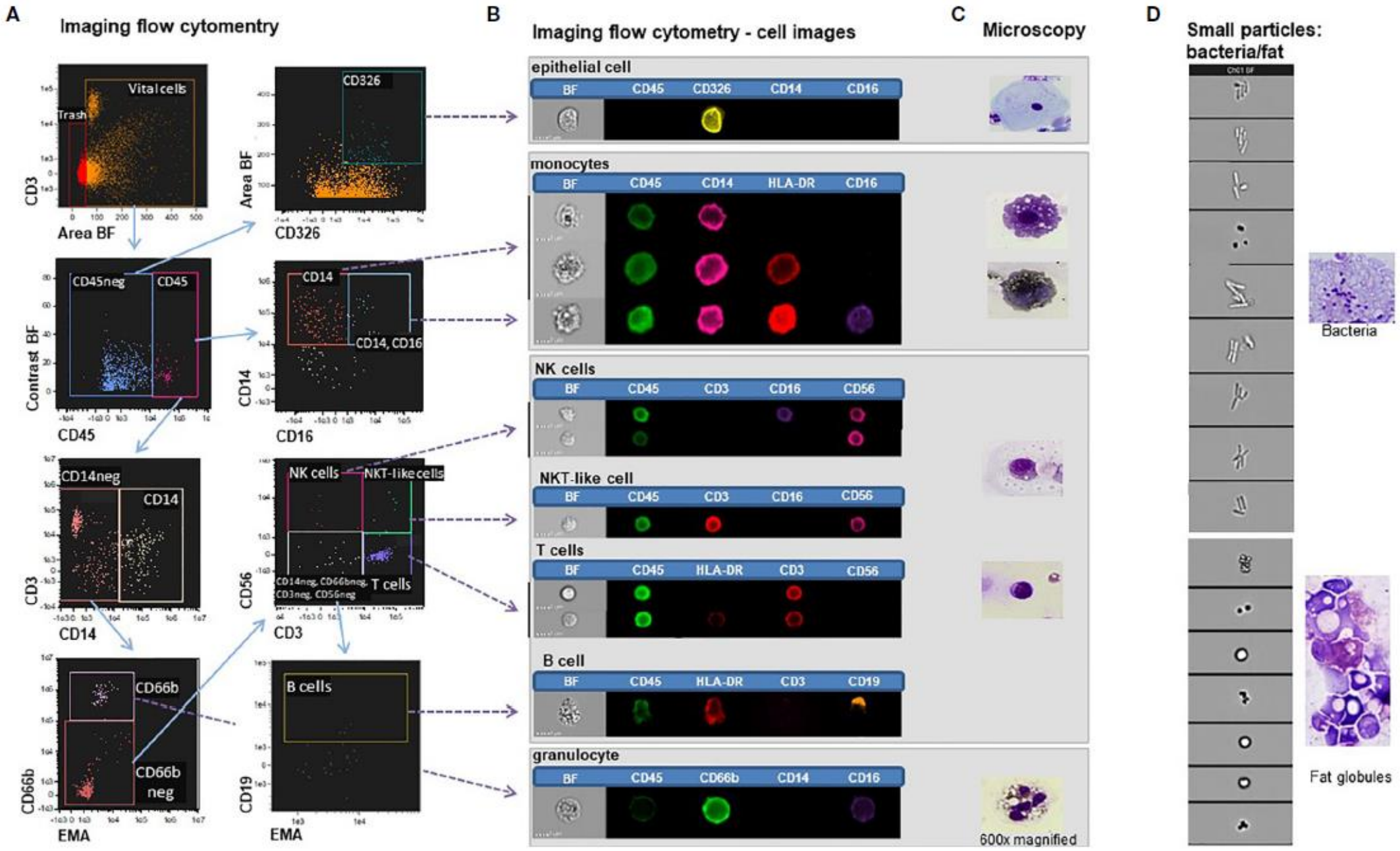


Figure 1. Milk whey viral loads (target region UL83) of 17 of 18 HCMV-seropositive BlooMil study mothers at T1 (10 to 15 days pp), T2 (25 to 30 days pp), T3 (40 to 45 days pp) and T4 (55 to 60 days pp). The insert shows low viral loads (peak levels ≤ $6x10^4$ copies/mL). One mother did not reactivate during observation. Individual color identification.

- Katrin Lazar et al., 2020

Reaktivierungsrate: 17/18 Müttern (94,4%)



7 • Lazar et al., Front Immunol, 2021

Muttermilchzellen: Imaging flow cytometry, cytometry, microscopy

CMV Exposition durch Stillen in der Neonatalperiode

- Fast alle laktierenden CMV-IgG-seropositiven Mütter (ca. 50% aller Mütter im gebärfähigen Alter) reaktivieren CMV in der Brust: **bis zu 96%**

  Vochem M, Ped Inf Dis J 1998; Hamprecht K et al, Lancet 2001;

  Hamprecht K, Maschmann J, Goelz R, J Clin Virol 2008

- **Transmissionsrate auf FG** (bis ET+3Mon) **38%**

- **FG mit symptomatischer CMV Infektion in Neo Tü** **18%**
- In einer **Metaanalyse 2013** **10%**

  Lanzieri T et al., Pediatrics 2013

CMV Neugeborenen-Status bei und nach Geburt

Maternale CMV-Primärinfektion in Schwangerschaft:
initial seronegativ
CMV IgG/IgM-Serokonversion

↓ Maternofetale TR: 30-35%[1]

Kongenitale CMV-Infektion
- Lebenswoche 0 – 2
- CMV IgG$^+$, IgM$^+$ oder IgM$^-$
- CMV-IgG Avidität hoch, oder nieder[2]
- 18 h CMV-Kurzzeitkultur U/Ra: positiv
- CMV DNA-VL: EDTA-Blut, U, Ra > LOD bis zu Median 3,5log$_{10}$ (Min-Max 1-5,65)[3]

Postnatale CMV Transmission durch Stillen
Mutter bei Geburt latent infiziert (IgG+ IgM-, hohe Avidität)
CMV Reaktivierung durch Stillen (selbstlimitierend, lokal): Milch CMV DNA positiv, Woche 1 ≥ 12

↓ Mutter-Kind TR ca 38%[4]

Initial keine CMV-Infektion
- Lebenswoche 0-2
- CMV IgG$^+$, IgM neg[5]
- CMV IgG Avidität hoch[5]
- 18 h Kurzzeitkultur U/Ra: negativ
- CMV DNA-VL: EDTA-Blut, U, Ra < LOD

→

CMV-Primärinfektion
- Lebenswoche >2 bis 12
- CMV IgG$^+$, IgM^{+4}
- CMV IgG- Avidität nieder
- 18 h Kurzzeitkultur U/Ra: positiv
- CMV DNA-VL: EDTA-Blut, U, Ra > LOD

[1] Maternofetale Transmissionsrate (TR): präkonzeptionell 5,5%; perikonzeptionell 21,0%; 1. Trimenon (T1) 36,8%; T2 40,3%; T3 66,2% (Metaanalyse Chatzakis et al., 2020)
[2]abhängig von Virustransmission in T1/T2 (intermediär oder hoch) oder T3 (nieder); [3]Marsico et al 2019; [4]Hamprecht et al., 2008
[5]Maternale Leih-AK vor postnataler HCMV Transmission
TR: Transmissionsrate; VL: CMV DNA Viruslast; LOD: Limit of Detection; Ra Rachenabstrich; U Urin

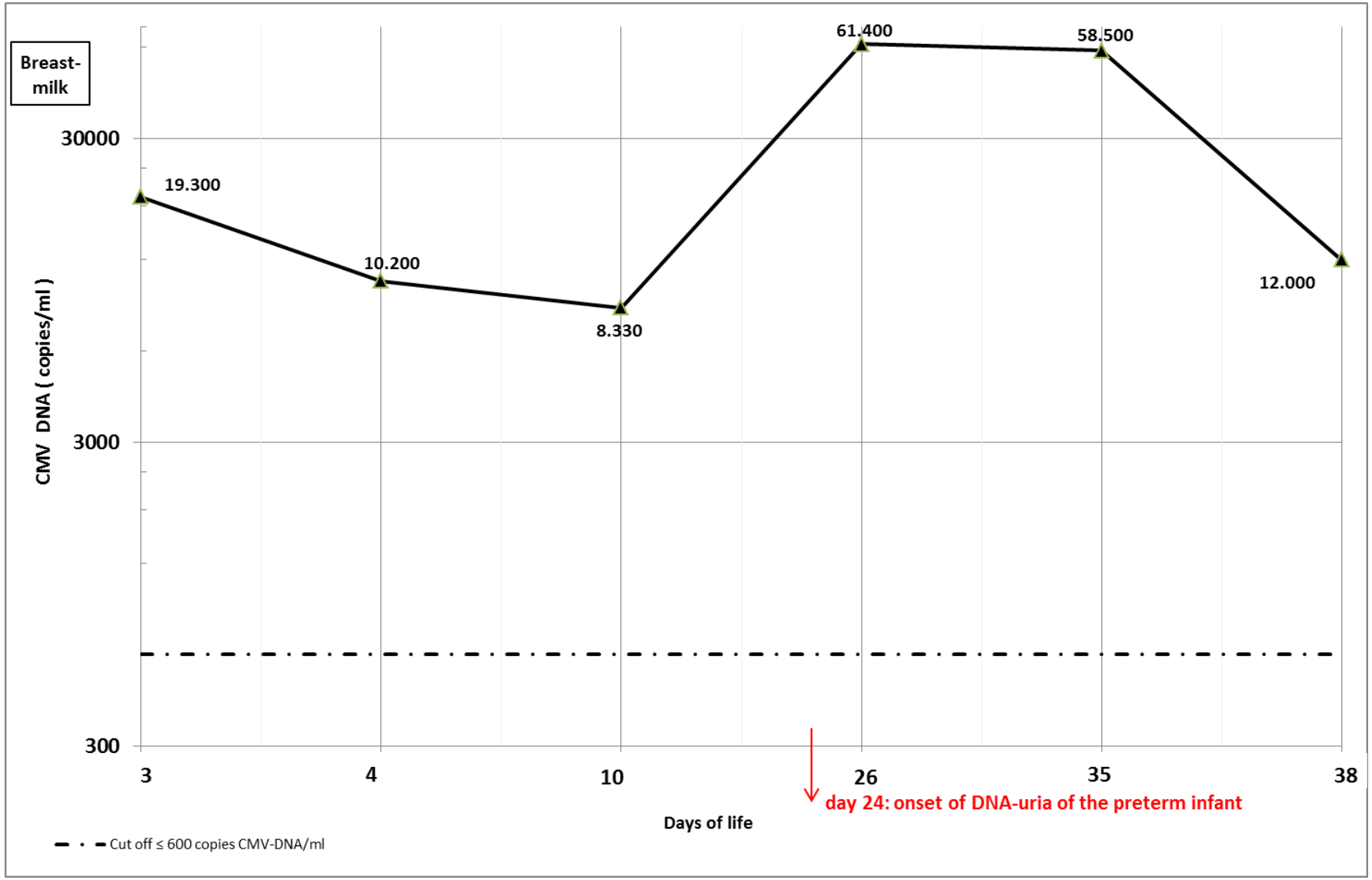
Symptomatische CMV-Infektion Frühgeborener

SLS Sepsis like Symptoms:
vermehrte Apnoen, graues Hautkolorit, Atemnot, Beatmungsbedarf, Hepatosplenomegalie, Thrombozytopenie, Neutrozytopenie, Nahrungsunverträglichkeit, muskuläre Hypotonie

Betroffene Organe
Lunge: Pneumonie, chronische Lungenerkrankung und Bronchopulmonale Dysplasie BPD
Leber: Hepatitis, Cholestase
Knochenmark und Immunsystem: Thrombozytopenie, Neutrozytopenie
Darm: Enteritis, Colitis, Strikturen, NEC
Gehirn: Enzephalitis
Hamprecht K, Maschmann J, Goelz R, J Clin Virol 2008; Lopes AA Am J Perinatol 2016

Folge: Spätere Entlassung, geringeres Gedeihen *Weimer KED JAMA Pediatrics 2020*

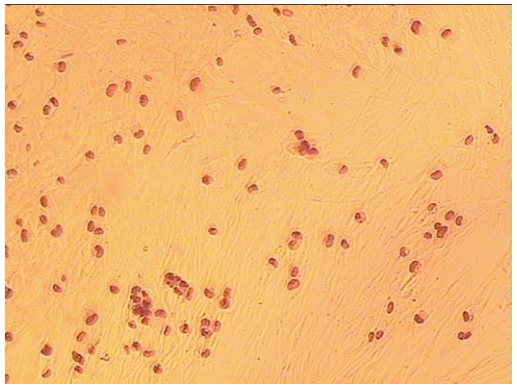
Postnatale HCMV Transmission I: Frühe Reaktivierung in Molke (<Tag 5 p.p.)



HCMV DNAlaktie

Beginn Tag 3 p.p.

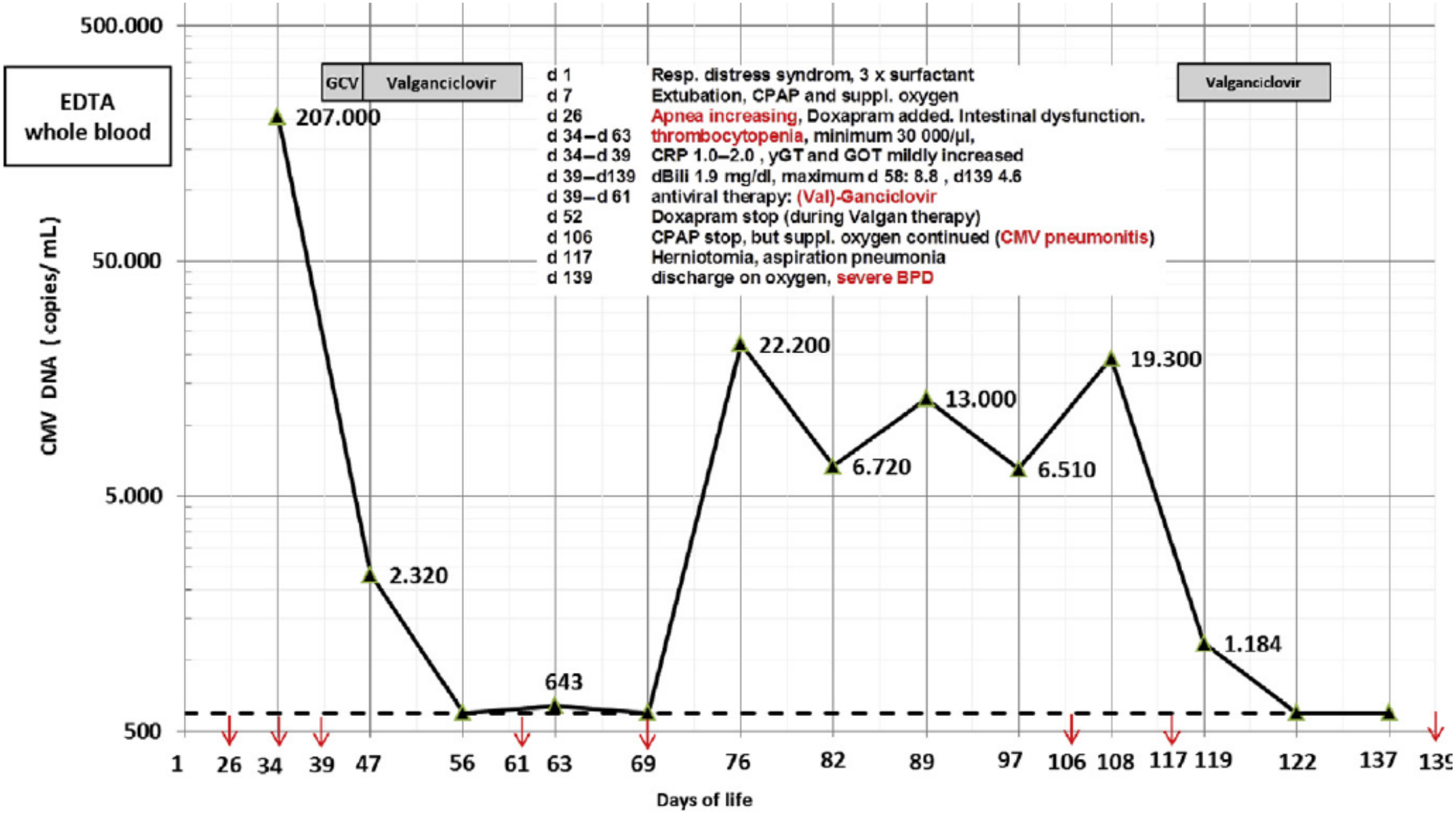
Tag 24 p.p. Beginn der DNAurie des FG



CMV IE1-gefärbte Fibroblastenkerne
18h Kurzzeit-Mikrokultur

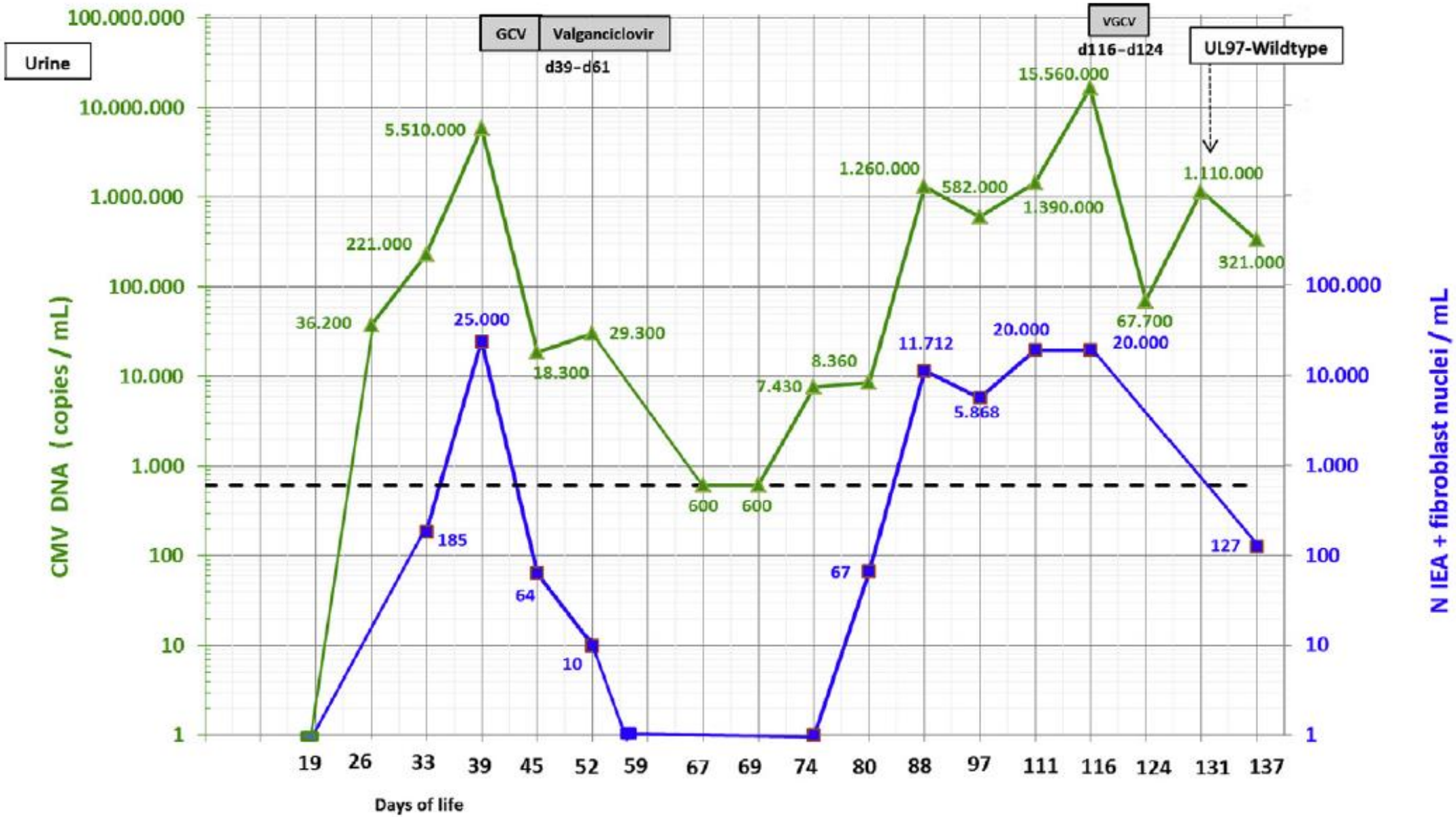
Hamprecht und Goelz, 2017

Postnatale HCMV-Transmission II: Viruslast im Blut vor, unter und nach Therapie mit GCV/VGCV im Blut bei symptomatischer Infektion



Hamprecht und Goelz, 2017

Postnatale HCMV Transmission III: HCMV DNA-und Virurie unter GCV/VGCV



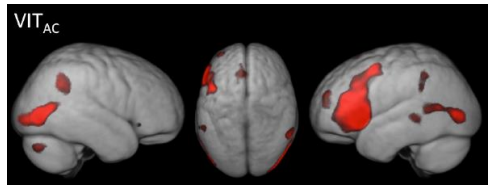
Hamprecht und Goelz, 2017

Langzeit-Outcome

Die pCMV-Infektion ist ein signifikanter **Risikofaktor für die Entwicklung einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD)**
Kelly MS JAMA Pediatr 2015; Mukpopadhyay S Am J Perinat 2016; Lopes AA Am J Perinatol 2016

Auch für **NEC und andere Darmerkrankungen ist die pCMV–Infektion ein Risikofaktor**
Goelz R, Hamprecht K et al, J Clin Virol 2016; Patel RM et al ADC FN 2020

Die **kognitive Entwicklung im Alter >6 Jahre ist reduziert**, im Jugendlichenalter sind in fMRT-Untersuchungen Veränderungen zu Ungunsten der infizierten Kinder meßbar.
Vollmer B, Ped Inf Dis J 2004; Wai-Tim J, Medicine 2015; Goelz R, ADC FN 2013; Bevot A, Acta Paed, 2012; Gunkel J, Pediatrics 2018; Brecht KF, J Pediatr. 2015; Schleiss MR, Editorial JAMA Pediatrics 2020



Prävention der postnatalen Mutter-Kind-CMV-Transmission während der Laktation ist möglich

Methoden der Prävention: Vorbehandlung nativer Muttermilch mittels

- **Kurzzeit-Hitzeinaktivierung (62°C, 5sec): Virussicher**, Erhalt von Enzymaktivitäten, CMV IgG Antikörperbindung und Neutralisation; schonend.

  Maschmann J, Müller D, Lazar K, Goelz, Hamprecht K, ADC FN 2019

- **Langzeit-Hitzeinaktivierung (Holder-Pasteurisierung, 30min 62,5°C)**: **Virussicher**, funktionelle Inaktivierung von Enzymaktivitäten, CMV-spez. IgG Antikörper,wenig schonend.

- **Kryoinaktivierung**: **Nicht Virussicher**, Erhalt von Enzymaktivität und Antikörpern.

  Hamprecht K, Goelz R. Clin Perinatol 2017, Maschmann J ea, ADC FN 2006

Und: Prävention ist machbar…

Kontrollierte klinische Studie zur Kurzzeit-Hitzeinaktivierung: Signifikante Reduktion der pCMV-Inzidenz (p=0,0003).

Bapistella S, Hamprecht K und Goelz R, CID 2019

Soll CMV in Muttermilch von FG inaktiviert werden?

Preventing Postnatal Cytomegalovirus Infection in the Preterm Infant: Should It Be Done, Can It Be Done, and at What Cost?

Wright CJ, Permar SR Editorial J Pediatr 2015

Should … Ja (Kurz- und Langzeit-Risiken)

Can … Ja (Studie Bapistella ea)

At what cost? Keine Daten

Red Book … recommends that, for infants <32 wks GA consideration should be given to serological screening of the mothers and, for CMV seropositive women, short term pasteurization of breast milk.

Am Acad Pediatr Human Milk. In Kimberlin DW ea eds. Red Book: 2018 Report of the Comm. on Inf. Dis.. 31st ed Itasca, IL: Am Acad Pediatr; 2018:113-121

Zusammenfassung postnatale CMV Infektion in der Stillzeit

- Die streng lokal auftretende maternale CMV Reaktivierung kann in der ersten Lebenswoche beginnen und bis zu 3 Monate p.p. andauern *(Hamprecht et al., Lancet, 2001)*
- Die Transmissionsrate via zellfreie Molke beträgt für FG ca 38% und ist Viruslast-unabhängig *(Hamprecht et al., J Clin Virol 2008).*
- Bei Reifgeborenen verläuft die laktogene CMV Infektion in aller Regel symptomlos (Stagno et al., NEJM, 1980).
- Bei Risiko-FG <1000g GG und GA<30 kann eine symptomatische Infektion auftreten (SLS) *(Maschmann CID, 2001)*
- Die CMV Transmission durch Muttermilch kann durch eine schonende Kurzzeit-Hitzeinaktivierung im NICU-Routinebetrieb verhindert werden *(Bapistella et al., CID, 2019).*
- Langzeitwirkungen der CMV-Exposition während der Laktation (Reduzierte Kognitive Fähigkeiten) sind beschrieben und bedürfen der Bestätigung. *Brecht et al., 2015*
- Postnatale CMV Infektion des FG als Risiko für BPD *(Kelly et al., 2015)* und NEC und andere Darmerkrankungen (Goelz et al., 2015).

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

- Klaus Hamprecht
- Rangmar Goelz

03.11.2021

EBERHARD KARLS UNIVERSITÄT TÜBINGEN

Universitätsklinikum Tübingen

© UNIVERSITÄTSKLINIKUM TÜBINGEN.