

Cytomegalovirus (CMV)

Anne Helbig, Fostermedisinsk avdeling OUS (ahelbig@ous-hf.no)

Grete Birkeland Kro, mikrobiologi OUS-Rikshospitalet

Regine Barlinn, mikrobiologi OUS-Rikshospitalet

Gry Findal, Kvinneklinikken, Drammen SH

Katarina Hilde, Fostermedisinsk avdeling OUS

Anbefalinger

- Hygieneråd anbefales for gravide kvinner og kvinner med aktivt barneønske, uavhengig av tidligere gjennomgått infeksjon (II)
- Screening av gravide anbefales ikke; serologi tas ved anamnestisk/klinisk mistanke om maternell infeksjon, eller ved føtale avvik passende med infeksjon (II)
- Ved mistanke om primær CMV-infeksjon foreslås at kvinnen henvises til fostermedisinsk avdeling for vurdering (II)
- Rutinemessig behandling med antivirale midler ved maternell smitte anbefales ikke (II)
- Ved dokumentert eller sannsynlig maternell smitte perikonsepsjonelt (+/- 3 uker rundt konsepsjonen) eller i 1. trimester, bør antiviral behandling for å redusere transmisjonsraten til fosteret vurderes (I-II)

Søkestrategi

Cochrane, ClinicalTrials.gov, PubMed, BestPractice, RCOG, SOGC, CDC, FHI.no, Pyramidesøk, (kongressbesøk, nordisk arbeidsgruppe)

Søkeord

Cytomegalovirus, pregnancy, fetus, congenital cytomegalovirus infection

Etiologi

Cytomegalovirus (CMV) er et DNA-virus som tilhører herpesfamilien. Etter første infeksjon ligger viruset latent i kroppen og kan reaktiveres.

Epidemiologi

CMV er den vanligste medfødte infeksjonen, og en viktig årsak til ikke-arvelig hørselstap og nevrologisk skade. I Norge fødes ca. 0,5 % av alle barn med CMV infeksjon. De fleste medfødte CMV infeksjoner skyldes ikke-primær infeksjon (reaktivering eller reinfeksjon med en annen stamme)(1-3). Ca. 60% av norske gravide kvinner er seropositive (4, 5).

Smittemåte

- Kontaktsmitte (slimhinne eller ikke-intakt hud) med kroppsvæsker (urin, spytt, cervixsekret, sæd, blod, transplantasjon)
- Transplacentær smitte
- Smitte via brystmelk

Risikofaktorer

Maternell smitterisiko

Risikogrupper: Seronegative gravide som har et barn <2 år har en 19 ganger økt risiko for primærinfeksjon i 1. trimester, sammenlignet med den generelle befolkningen (6).

Barn i barnehage skiller oftere ut CVM enn friske barn som ikke går i barnehage, median på 23% mot 12%. Barn <3 år utskiller CMV i gjennomsnittlig 18 måneder. Foreldre med barn som skiller ut virus har en 24% årlig serokonversjonsrate. Årlig CMV serokonversjonsrate er rundt 2% i befolkningen(6, 7).

Føtal smitterisiko (transmisjonsrate) (8, 9)

Tabell over føtalsmitterisiko relatert til ved maternell primærinfeksjon, relatert til tidspunkt for smitte

Tidspunkt infeksjon	Transmisjonsrate, %	Skade ved føtal smitte (funn eller symptomer), %	Hørselstap eller nevrologiske sekveler hvis føtal smitte, %
Prekonsepsjonell (-8/-4 uker før kons)	5	?	?
Perikonsepsjonell -3/+3 uker	21	29	?
1. trimester	37	19 høyere ved smitte < 10 uker	23
2. trimester	40	0.9	0.1
3.trimester	66	0.4	0

Risiko for transmisjon ved maternell primærinfeksjon t.o.m. 1. trimester reduseres opp til 70% ved behandling med valacyclovir. Ved føtal smitte i denne perioden er forekomst av sekveler lavere etter behandling med valacyclovir i 1. trimester (10).

Neonatal smitterisiko

Smitte via vaginal fødsel og brystmelk er ikke uvanlig, men fører sjelden til alvorlig sykdom hos friske, fullbårne nyfødte.

Diagnostikk

Klinikk

Maternell infeksjon er oftest asymptomatisk, men kan gi influensa- eller mononukleoseaktig bilde med bl.a. feber, hodepine, myalgi, generell glandelsvulst og leverpåvirkning.

Ved føtal infeksjon kan det ses hydrops, mikrokefali, intracerebrale avvik, kalsifikasjoner periventrikulært eller ved leveren, hepatosplenomegali, hyperekkogen tarm, veksthemming, og fortykket placenta. Isolert polyhydramnion er ikke assosiert med økt forekomst av føtal infeksjon. Spontanabort og fosterdød forekommer. Hos 22-40 % med infeksjon er det funn ved ultralyd (11, 12). Alvorlige eller multiple avvik har en ugunstig prognose. Upåfallende funn ved ultralyd kan ikke utelukke føtal smitte eller sekveler; isolerte eller mindre funn er ikke alltid forbundet med sekveler (11).

Kvinner med sannsynlig eller dokumentert primærinfeksjon og negativ PCR i fostervann bør følges på fostermedisinsk avdeling til minst 12 uker etter antatt smitte.

Laboratoriediagnostikk

Screening av gravide for CMV anbefales per nå ikke i Norge, men foreslås i en nylig publisert europeisk review (13).

Maternell infeksjon

Primærinfeksjon i svangerskapet kan påvises med serologiske analyser. Ikke-primær CMV infeksjon kan vanligvis ikke påvises, og det anbefales derfor å ikke ta CMV serologi hos tidligere seropositive kvinner.

Serologi

CMV IgM og IgG rekvireres ved anamnestisk mistanke om maternell primærinfeksjon, eller ved føtale avvik passende med CMV-infeksjon. Isolert polyhydramnion er ikke en anbefalt indikasjon for CMV eller TORCH serologi. Husk å angi svangerskapslengde og problemstilling på prøverekvisisjonen.

- Tidfesting av infeksjonen kan være vanskelig. Undersøk om det finnes nedfrosne blodprøver fra tidligere i eller før svangerskapet, som kan analyseres på IgG og IgM for sammenligning.
- Serokonversjon for spesifikt CMV IgG i blodprøvepar (negativ → positiv) verifiserer primær CMV-infeksjon

- CMV IgM kan tyde på en aktiv infeksjon, men kan også forekomme ved non-primær infeksjon eller uspesifikke reaksjoner i testen og være uten relevans. Ved IgM positiv (med eller uten IgG) bør samlede resultater vurderes av mikrobiolog med erfaring innen CMV-diagnostikk
- Ved CMV IgM og IgG positivt resultat bør aviditet utføres: Høy CMV-IgG aviditet tyder på infeksjon for minst 12 uker siden, mulig flere år tilbake i tid. Lav aviditet tyder på infeksjon av ny dato. Vurder evt. tidligere prøver

Der det etter serologisk utredning er mistanke om primær CMV-infeksjon, anbefales henvisning til fostermedisinsk avdeling for videre utredning og veiledning.

Reaktivering (non-primær infeksjon) kan ikke diagnostiseres ved hjelp av blodprøver. Det er derfor ikke anbefalt å ta serologi eller PCR hos gravide som er tidligere smittet med CMV.

Føtal infeksjon

Amniocentese med CMV PCR i fostervann er gullstandarden for å påvise føtal infeksjon, uavhengig av ultralydfunn. Anbefalt tidspunkt er tidligst uke 17+0, hvis det har gått 6-8 uker siden smitte (12). Utføres hovedsakelig ved maternell primærinfeksjon perikonsepsjonelt eller 1. trimester, eller ved ultralydfunn med mistanke om intrauterin infeksjon. Brukes ikke for diagnostikk av reaktivering. Påvist CMV tilsier infisert foster, men ikke nødvendigvis skade eller komplikasjon på barnet; Ved positiv PCR og normale ultralydfunn i uke 23 vil ca. 20% ha nevrologiske sekveler og/eller hørselstap hvis det ikke er gitt antiviral behandling i 1. trimester (14, 15). Hvis det er startet antiviral behandling i 1. trimester, er det selv ved påvist smitte lavere sannsynlighet for sekveler. Negativ PCR i fostervann kan ikke utelukke føtal infeksjon helt (sensitivitet > 90% hvis tatt på riktig tidspunkt), men har uansett en god prognose (16). Sen transmisjon etter amniocentesetidspunktet forekommer (8%), men har også en god prognose (10).

Nyfødtp prøver

CMV PCR i spytt og/eller urin tas hos alle ved mistanke om maternell primærinfeksjon, basert på serologi, og alle der det er tatt amniocentese, uansett resultat. Prøvene bør tas så raskt som mulig og senest innen 3 uker etter fødsel. Barnelege bør orienteres for videre oppfølging da det bla. er anbefalt oftalmologisk og auditiv undersøkelse etter fødsel (13).

Behandling/profylakse

Behandling på maternell indikasjon er ikke rutinemessig anbefalt.

Ved primær maternell infeksjon perikonsepsjonelt eller i første trimester, foreslås det sekundær profylakse etter veiledning om tilstanden. Henvis kvinnen til fostermedisinsk avdeling for vurdering, utredning, og evt. behandling. Valacyclovir 8 g daglig per os, fordelt over 4 doser, har i en RCT studie vist å redusere transmisjon til fosteret med 70% (NNT = 7). Nyrefunksjon og trombocytter bør

monitoreres. Middelet tolereres bra, og evt. avvikende nyrefunksjon er reversibel ved seponering av middelet.

Hyperimmunglobulin i varierende doseringer og intervaller for å redusere transmisjon er fortsatt under utredning og ikke etablert behandling (10, 17).

Hvis PCR på fostervann (fra uke 17+0) er negativ, kan valacyclovir seponeres. Oppfølging hos fostermedisinsk avdeling i minst 3 måneder etter antatt maternell primærinfeksjon og barnet bør testes etter fødselen (se avsnitt “nyfødtpровер”).

Valacyclovir kan også forsinke transmisjon til fosteret til etter første trimester, men føtal infeksjon er da ikke assosiert med klinisk relevante sekveler (10).

Det foreligger ingen evidens for sekundærprofylakse ved maternell primærinfeksjon i 2. eller 3. trimester. Sannsynlighet for alvorlige føtale sekveler i denne situasjonen er uansett lav.

Hvis det påvises føtal smitte ved amniocentese, er prognosen avhengig av tidspunkt for maternell smitte, om det er gitt antiviral behandling i 1. trimester, og om det er funn ved ultralyd. Det foregår flere studier med, bl.a. valacyclovir, valgancyclovir, og letermovir. For øyeblikket er valacyclovir i samme dosering som over et aktuelt valg med god sikkerhetsprofil, men det mangler randomiserte studier, og nytteverdien er fortsatt ikke godt dokumentert (18). Behandling av føtal smitte uten funn (ultralud og/eller MRI) er fortsatt under utredning (14, 19, 20).

I en open-label fase 2 studie er det funnet en halvering av symptomer ved fødsel (43 vs 82%) hos foster med milde symptomer (isolerte funn: intracerebrale kalsifikasjoner, ventrikler < 15 mm, septering/cyster intraventrikulært, haloeffekt) i svangerskapet, etter behandling med valacyclovir (14, 20).

Komplikasjoner og sekveler

Risiko for medfødt sykdom og sekveler er størst ved maternell primærinfeksjon perikonsepsjonelt og i 1. trimester. Ved føtal infeksjon etter maternell primærinfeksjon etter 1. trimester, er alvorlige sekveler sjeldne og begrenser seg i hovedsak til hørselskade (3, 21, 22).

Vel 10-15% antenatal infiserte barn er symptomatiske ved fødsel (inklusive lav fødselsvekt, petekkier, ikterus og hepatosplenomegali). Av disse får 40-60 % sekveler. Hos 10-15% asymptomatiske infiserte nyfødte kan det oppstå sekveler senere, oftest hørselstap (1-3).

Sensorinevral hørselstap er det vanligste sekvele, men kun 50% diagnostiseres ved nyfødt hørselscreeningen (13% av alle nyfødte med CMV, 1% av asymptomatiske). Nedsatt syn, vestibulære problemer, andre nevrologiske skader, migrasjonsforstyrrelse, og utviklingshemming kan også sees.

Hørselstap eller andre nevrologiske sekveler kan oppstå etter ikke-primær smitte, men sannsynligheten er lavere, anslått 1% (3, 22). Reaktivering kan ikke diagnostiseres ved hjelp av blodprøver. Det er derfor ikke anbefalt å ta serologi hos gravide som tidligere er smittet med CMV.

Forebyggende tiltak

Vaksine finnes ikke.

Til kvinner og par som planlegger å bli gravid/er gravide og som er i kontakt med barn under 3 år, anbefales følgende smitteforebyggende tiltak (13, 23, 24)

- Håndvask med såpe og varmt vann etter bleieskift, tørk av rennende nese hos barnet, og etter mating
- Unngå å dele bestikk, tannbørste eller mat med barnet
- Unngå å putte barnets smokk i egen munn
- Kyss gjerne barnet på kinn og panne, men ikke på munnen
- Ikke dele vaskekluter og håndklær
- Tiltakene bør gjerne startes før konsepsjon, og overholdes av paret i størst praktisk mulig grad

Dette er spesielt viktig for personer som ikke tidligere har gjennomgått CMV. Pga. mulighet for fostersmitte med sekveler ved ikke-primær infeksjon, kan forebyggende tiltak være gunstig også for kvinner med tidligere gjennomgått CMV (pos IgG).

Gjentagelsesrisiko

Tidligere gjennomgått infeksjon beskytter ikke mot reaktivering eller reinfeksjon. Risiko for føtal smitte er imidlertid lavere enn ved primær infeksjon (ca. 1 %).

Referanseliste

1. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol. 2007;17(5):355-63.
2. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. Clin Infect Dis. 2013;56(9):1232-9.
3. Puhakka L, Renko M, Helminen M, Peltola V, Heiskanen-Kosma T, Lappalainen M, et al. Primary versus non-primary maternal cytomegalovirus infection as a cause of symptomatic congenital infection - register-based study from Finland. Infect Dis (Lond). 2017;49(6):445-53.
4. Barlinn R, Dudman SG, Trogstad L, Gibory M, Muller F, Magnus P, Rollag H. Maternal and congenital cytomegalovirus infections in a population-based pregnancy cohort study. Apmis. 2018;126(12):899-906.

5. Barlinn R, Vainio K, Samdal HH, Nordbø SA, Nøkleby H, Dudman SG. Susceptibility to cytomegalovirus, parvovirus B19 and age-dependent differences in levels of rubella antibodies among pregnant women. *J Med Virol.* 2014;86(5):820-6.
6. Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2011;21(4):240-55.
7. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Rev Med Virol.* 2010;20(5):311-26.
8. Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(6):870-83.e11.
9. Salomè S, Corrado FR, Mazzarelli LL, Maruotti GM, Capasso L, Blazquez-Gamero D, Raimondi F. Congenital cytomegalovirus infection: the state of the art and future perspectives. *Front Pediatr.* 2023;11:1276912.
10. Chatzakis C, Sotiriadis A, Dinas K, Ville Y. Neonatal and long-term outcomes of infants with congenital cytomegalovirus infection and negative amniocentesis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(2):158-67.
11. Leyder M, Vorsselmans A, Done E, Van Berkel K, Faron G, Foulon I, et al. Primary maternal cytomegalovirus infections: accuracy of fetal ultrasound for predicting sequelae in offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):638.e1-e8.
12. Enders M, Daiminger A, Exler S, Enders G. Amniocentesis for prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection: challenging the 21 weeks' threshold. *Prenat Diagn.* 2017;37(9):940-2.
13. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lillieri D, Blazquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur.* 2024;40:100892.
14. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny JF, et al. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):342.e1-9.
15. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, Rizzo N. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):380.e1-7.
16. Bilavsky E, Pardo J, Attias J, Levy I, Magny JF, Ville Y, et al. Clinical Implications for Children Born With Congenital Cytomegalovirus Infection Following a Negative Amniocentesis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(1):33-8.
17. Shahr-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10253):779-85.
18. D'Antonio F, Marinceu D, Prasad S, Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(4):436-44.
19. Khalil A, Jones C, Ville Y. Congenital cytomegalovirus infection: management update. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(3):274-80.
20. Khalil A, Sotiriadis A, Chaoui R, da Silva Costa F, D'Antonio F, Heath PT, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):128-51.
21. Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, et al. Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2019;69(9):1526-32.
22. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, Boppana SB. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr.* 2006;148(3):332-6.

23. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(6):e177-e88.
24. Sartori P, Egloff C, Hcini N, Vauloup Fellous C, Périllaud-Dubois C, Picone O, Pomar L. Primary, Secondary, and Tertiary Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Viruses.* 2023;15(4).