

Forslag til protokoll for utredning og oppfølging av medfødt CMV (cCMV) infeksjon hos barn som ikke passerer eller lar seg teste med hørselsscreening i nyfødtp perioden

Støen R, Rønnestad A, Salvesen B, Barlinn R, Støkkereit Mattsson T, Klingenberg C. Mars 2018

Dette dokumentet inneholder følgende avsnitt:

Innledning/bakgrunn	2
Hensikt med prosedyren.....	2
Foreslått arbeidsbeskrivelse	3
Foreldreinformasjon	5
CMV diagnostikk – spytt og urin.....	6
Medikamentell behandling.....	7
cCMV infeksjon – klassifisering	8
Referanser.....	11

Innledning/bakgrunn

Medfødt cytomegalovirus (cCMV) infeksjon er den vanligste medfødte virusinfeksjonen. Forekomsten er estimert fra 0,4-0,7 % av alle levende fødte i høyinntektsland. I lav- og mellominntektsland er forekomsten høyere. En cCMV infeksjon er den hyppigste ikke-genetiske årsaken til sensorinevralt hørselstap, og påvises hos omtrent 7-10% av nyfødte som ikke passerer nyfødtscreening av hørsel.

I Nasjonal faglig retningslinje for screening av hørsel hos nyfødte

(<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/screening-av-horsel-hos-nyfodte>) er det anbefalt at de barna som ikke passerer hørselsscreeningen i nyfødtp perioden, skal testes for cCMV.

Hensikten er å bidra til bedre medisinsk utredning av årsaksforhold til hørselstap og bedre audiologisk oppfølging.

Internasjonalt diskuteres både selektiv cCMV-screening, som anbefalt i Norge, og universell cCMV-screening av alle nyfødte. Begge tilnærminger anses som kostnadsnyttige. Ved selektiv cCMV-screening vil man ikke fange opp de barna som har en asymptomatisk cCMV-infeksjon med normal hørsel ved nyfødtscreening, men som utvikler et progredierende hørselstap i de første leveår. En studie tyder på at disse barna har et noe mildere hørselstap enn de barna som har nedsatt hørsel allerede kort tid etter fødsel.

Antiviral behandling er aktuelt ved enkelte former for cCMV infeksjon, dette omtales senere i dokumentet.

Hensikt med prosedyren

- Prosedyren skal sikre at barn med medfødt hørselstap og cCMV-infeksjon oppdages og henvises til oppfølging.
- Prosedyren skal også sikre at barn som ikke kan hørseltestes før 10 dagers alder, testes for cCMV-infeksjon slik at de som har en cCMV-infeksjon, kan følges opp vedr hørsel.

Forkortelser (engelsk):

OAE: Otoacoustic emissions

AABR: Automated auditory brainstem response

Foreslått arbeidsbeskrivelse

Justeres etter lokale forhold også når det gjelder hvilket personell som har hovedansvar

Barsel/barselpoliklinikk

- Det anbefales at det gjøres minst to OAE-testforsøk før utskrivelse fra barsel eller innen 7 dagers alder før man er definert som «ikke passert» på ett eller begge ører. **Alle som ikke passerer hørselsscreeningen med OAE på ett eller begge ører, screenes for CMV i spytt.**
- Hvis AABR gjøres som hørselstest, gjelder samme indikasjon for CMV-testing.
- Spyttprøve for CMV bør tas før hjemreise fra barsel eller senest innen 10 dagers alder.
- Alle foreldre skal få informasjonsskriv før barnet testes for CMV, se vedlegg.
- Hvis spyttprøven er positiv på CMV, skal denne bekreftes med en urinprøve som må tas før barnet er 3 uker gammelt.

Nyfødtavdeling

Barn med GA \geq 34 uker:

- Det anbefales at det gjøres minst to OAE-testforsøk innen 7 dagers alder før man er definert som «ikke passert» på ett eller begge ører. **Alle som ikke passerer hørselsscreeningen med OAE på ett eller begge ører, screenes for CMV i spytt.**
- Hvis AABR gjøres som første hørselsscreeningen, gjelder samme indikasjon for CMV-testing.
- Spyttprøve for CMV bør tas så tidlig som mulig og senest innen barnet er 10 dager gammelt.
- Alle foreldre skal få informasjonsskriv før barnet testes for CMV, se vedlegg.
- Hvis spyttprøven er positiv på CMV, skal denne bekreftes med en urinprøve som må tas før barnet er 3 uker gammelt.

Barn med GA < 34 uker (eller for syke til å hørseltestes før 10 dagers alder):

- Barn født før svangerskapsuke 34 kan ikke hørselsscreenes før de er 10 dager gamle og har nådd postmenstruell alder på 34-35 uker. Det samme gjelder syke barn som ligger med pustestøtte eller annet utstyr som forstyrrer testingen.

- De skal derfor testes med en spyttprøve for cCMV-infeksjon så tidlig som mulig; gjerne samtidig med nyfødtscreeningen.
- Hvis spyttprøven er positiv på CMV, skal denne bekreftes av en urinprøve som må tas før barnet er 3 uker gammelt.

Alle barn innlagt Nyfødtavdeling:

Hvis et barn har en bekreftet cCMV infeksjon (spytt og urin), og barnet enten ikke har passert hørselsscreeningen eller ikke er gammelt/friskt nok til å kunne hørseltestes, skal barnet utredes for symptomatisk cCMV-infeksjon med følgende undersøkelser:

- Øyelegeundersøkelse med spørsmål om retinitt
- Cerebral ultralyd, ved evt. patologi vurderes MR cerebrum.
- Blodprøver: Hematologi inkl. diff. ALAT, total bilirubin, konjugert bilirubin, kreatinin, EDTA-plasma CMV-DNA PCR

Nyfødt-/barnepoliklinikk

Alle barn som får bekreftet cCMV infeksjon (spytt og urin) skal utredes for symptomatisk CMV-infeksjon med følgende undersøkelser. Barnelege har ansvar for å organisere utredningen og evaluere funn.

- Øyelegeundersøkelse med spørsmål om retinitt (henvises)
- Cerebral ultralyd, ved evt. patologi vurderes MR cerebrum.
- Blodprøver: Hematologi inkl. diff, ALAT, total bilirubin, konjugert bilirubin, kreatinin, EDTA-plasma CMV-DNA PCR

Høresentralen/Audiologisk oppfølging

Barn med cCMV-infeksjon og bekreftet hørselstap skal utredes audiologisk og følges ved ØNH-avdeling/Høresentralen etter de rutiner som er anbefalt. Vanligvis medfører det hørselsundersøkelse hver 6. måned første tre leveår og deretter årlig kontroll frem til pubertet.

Barn som får påvist en cCMV-infeksjon, uten at det er påvist hørselstap, skal også henvises ØNH-avdeling/Høresentralen for oppfølgingsprogram. Disse barna har risiko for sent debuterende hørselstap og skal derfor følges frem til skolealder, evt. lenger ved manifestering av hørselstap.

Foreldreinformasjon

Informasjon til foreldre

Testing av nyfødte for cytomegalovirus (CMV)

Cytomegalovirus (CMV) er et vanlig forekommende virus som mer enn halvparten av alle voksne i Norge en eller annen gang vært smittet med. De aller fleste har bare hatt lette eller ingen symptomer. Etter at man er smittet, kan imidlertid viruset bli liggende «i dvale» i kroppen. Under et svangerskap kan CMV-viruset vekkes til live igjen (reaktiveres) eller man kan bli smittet av et nytt CMV virus og i begge tilfeller kan fosteret smittes. Det er større risiko for smitte til fosteret, dersom man blir smittet for første gang i svangerskapet.

Medfødt CMV-infeksjon kan medføre nedsatt hørsel hos barnet. Barn med nedsatt hørsel p.g.a. medfødt CMV-infeksjon, trenger ekstra oppfølging. Testen for medfødt CMV må gjøres før barnet er 10 dager gammelt. Helsedirektoratet anbefaler derfor at alle barn som ikke passerer den ordinære hørselstesten, eller som ikke kan hørseltestes før de er 10 dager gamle, testes for CMV. Noen få av barna som får påvist en medfødt CMV-infeksjon skal behandles med medisiner, og dette skal vurderes av lege.

Testen for CMV tas ved en enkel spyttprøve. Ved hjelp av en liten vattpinne samler man opp spytt fra barnets munnhule. Prøven bør enten tas rett før amming eller minst en time etter forrige amming. Hvis testen er positiv for CMV i spytt, vil det bli tatt en urinprøve for å bekrefte en eventuell smitte. Det å ta spytt- eller urinprøve er ikke smertefullt eller plagsomt for barnet.

Hvis spyttprøven er positiv for CMV, vil du få beskjed om dette fra barnelege eller jordmor/sykepleier innen en uke etter at testen er tatt. Du vil samtidig få beskjed om plan for videre oppfølging med urinprøve.

Hvis du har spørsmål om dette, kan du ta kontakt med barnelege eller sykepleier/jordmor der barnet ble født.

CMV diagnostikk – spytt og urin

Prøvetakning for påvisning av CMV i spytt hos nyfødte.

Utstyr:

Spatel. Virustransportmedium (UTM-virus/Chlamydia medium som også kan brukes til prøvetaking fra øye, øre, nese, hals, sår, vagina etc.). Pensel følger med transportmediet.



Prøven bør tas minst en time etter siste amming for å unngå kontaminering med CMV i morsmelk

1. Med spatel trekkes kinnet til side slik at pensel kan plasseres mellom kinn-slimhinne og gummen i overkjeven.
2. La penselen ligge i ro og sug spytt i ett minutt.
3. Plasser deretter penselen i virustransportmediet, brekk av penselskaftet og skru igjen korken.
4. Husk å skrive barnets navn og personnummer, prøvemateriale (spytt) og prøvetakingsdato på virustransportmediet. På remissen skrives «**Ikke passert rutine hørselsscreening i nyfødtp perioden**»
5. Prøven oppbevares helst i kjøleskap til den sendes viruslaboratoriet med vanlig post.

Prøvetakning for påvisning av CMV i urin hos nyfødte.

CMV i urin påvises i poseprøve. Det kreves minst 1 ml urin.

Medikamentell behandling

Det foreligger ulike anbefalinger om hvem som skal tilbys medikamentell behandling.

- I en oversikt av Rawlinson og medarbeider fra 2017 anbefales det at kun barn med *moderat til alvorlig* CMV infeksjon (se klassifikasjon av CMV infeksjoner) skal tilbys antiviral behandling (ref. 5)
- I en Europeisk konsensus rapport publisert i 2017 angis det at majoriteten av forfatterne mener at også asymptomatiske barn med isolert hørselstap skal tilbys antiviral behandling, og at majoriteten i så fall anbefaler 6 måneders behandling (ref. 9).

Behandlingen og evt. potensiell nytte versus bivirkninger diskuteres med foreldre. Det vil ofte være gunstig å diskutere med barnelege med erfaring i denne type behandling.

Behandlingen bør starte innen første levemåned. Anbefalt behandlingsregime er:

- Valganciklovir (Valcyte®) mikstur, dosering 16 mg/kg x 2 i til sammen 6 måneder
Valcyte® mikstur må tas inn på registreringsfritak. Dette er kostbar behandling og man bør søke HELFO om refusjon etter paragraf 3a.

I spesielle tilfeller der barnet er alvorlig syk med cCMV-sykdom, kan det være aktuelt med IV behandling med ganciklovir 6 mg/kg x 2 (f. eks i 2-4 uker) med overgang til peroral behandling. IV ganciklovir er i studier assosiert med høyere grad av benmargstoksistet enn peroral valganciklovir.

Monitorering under valganciklovir behandling mtp. toksisitet (benmarg/lever):

- Første 4 uker anbefales ukentlig kontroll av hematologiske prøver (spes. nøytrofile granulocytter), ALAT, bilirubin, albumin og kreatinin. Deretter kontrolleres samme prøver månedlig frem til avsluttet behandling.
- Barnet veies månedlig og medikamentdose justeres ut i fra vektøkning.
- Monitorering av viremi i plasma har ingen klar prognostisk betydning eller betydning for behandlingens lengde. Det er vanlig at virustiter stiger etter avsluttet behandling, men det er ingen dokumentert sammenheng mellom dette og klinisk effekt. Rutinemessig kontroll av plasma CMV-DNA PCR anses derfor ikke som nødvendig.

cCMV infeksjon – klassifikasjon

Basert på klinisk presentasjon og funn i nyfødtp perioden

Det finnes forskjellige forslag til klassifikasjon av cCMV infeksjoner. Den enkleste er en inndeling i «asymptomatisk» cCMV infeksjon (antagelig rundt 85-90 % av tilfellene) og «symptomatisk» cCMV infeksjon (antagelig rundt 10-15 % av tilfellene). Det er videre foreslått inndeling i «symptomatisk» cCMV-infeksjon med eller uten CNS affeksjon.

Klassifikasjoner/inndelinger som tidligere er foreslått i faglitteraturen baserer seg imidlertid på kliniske funn/presentasjon og er ikke direkte overførbare til en situasjon der man oppdager en cCMV infeksjon med screening. I tilfeller der man påviser en cCMV infeksjon ved selektiv eller universell screening vil det oftest gjøres supplerende undersøkelser. Disse kan avdekke patologi (f.eks mild tromboctyopeni, lett forhøyede leverprøver, milde/uklare forandringer ved ultralyd undersøkelser av hjerne etc.) som man ikke hadde funnet hvis barnet ikke hadde vært diagnostisert ved screening. Det er ikke alltid tatt hensyn til dette i anbefalinger i litteraturen, noe som gjør det utfordrende å fortolke foreslått klassifikasjoner. Se også diskusjon om dette i oppdaterte Europeiske retningslinjer fra 2017 (ref 9).

Rawlinson og medarbeidere (figur) har foreslått å dele inn medfødte CMV infeksjoner i:

- Symptomatisk – moderat til alvorlig infeksjon
- Symptomatisk - mild infeksjon
- Asymptomatisk (med eller uten påvist isolert hørselstap i nyfødtp perioden)

Panel 2: Definitions of congenital cytomegalovirus infection and disease

Moderately to severely symptomatic congenital cytomegalovirus disease

- Multiple manifestations attributable to congenital cytomegalovirus infection: thrombocytopenia, petechiae, hepatomegaly, splenomegaly, intrauterine growth restriction, hepatitis (raised transaminases or bilirubin), or
- Central nervous system involvement such as microcephaly, radiographic abnormalities consistent with cytomegalovirus central nervous system disease (ventriculomegaly, intracerebral calcifications, periventricular echogenicity, cortical or cerebellar malformations), abnormal cerebrospinal fluid indices for age, chorioretinitis, sensorineural hearing loss, or the detection of cytomegalovirus DNA in cerebrospinal fluid

Mildly symptomatic congenital cytomegalovirus disease

- Might occur with one or two isolated manifestations of congenital cytomegalovirus infection that are mild and transient (eg, mild hepatomegaly or a single measurement of low platelet count or raised levels of alanine aminotransferase). These might overlap with more severe manifestations. However, the difference is that they occur in isolation

Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection with isolated sensorineural hearing loss

- No apparent abnormalities to suggest congenital cytomegalovirus disease, but sensorineural hearing loss (≥ 21 decibels)

Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection

- No apparent abnormalities to suggest congenital cytomegalovirus disease, and normal hearing

Definitions as published by Kimberlin and colleagues,⁶ with minor emendation from discussions of the International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group

Tabell fra: Rawlinson WD, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:e177-88

Vi foreslår følgende nærmere presisering av disse kriteriene:

Symptomatisk – moderat til alvorlig infeksjon

Uten CNS affeksjon

Minst tre av følgende funn

- Trombocytopeni ($< 100\ 000$) - påvist i minst to prøver og/eller petekker
- Intrauterin veksthemming (FV < 2 SD)
- ALAT > 100 U/L eller konjugert bilirubin > 35 mikromol/l - påvist i minst to prøver
- Forstørret lever eller milt
- Karakteristisk utslett («Blueberry muffin»); tegn på ekstramedullær hematopoese)

Med CNS affeksjon

Minst en av følgende:

- Mikrokefali (< 2 SD i forhold til gestasjonsalder)
- Patologisk funn ved cerebral ultralyd som kan skyldes medfødt CMV-infeksjon (ventrikulomegali med ventrikulær indeks > 2 SD, intracerebrale forkalkninger, cortikale/cerebrale malformasjoner).

NB dette kan være uspesifikke forandringer som må tolkes i samråd med spesialist.

- Påvist korioretinitt
- Funn av CMV i spinalvæske.

NB det anbefales ikke rutinemessig spinalpunksjon hos barn med cCMV infeksjon.

Årsaken til dette er i) man vet ikke den prognostiske betydningen av pos. CMV-PCR i spinalvæske og ii) en studie har vist lav forekomst av positiv CMV-PCR i spinalvæske både blant barn med asymptomatisk cCMV (6 %) og symptomatisk cCMV (22 %).

Symptomatisk – mild infeksjon

En eller to isolerte manifestasjoner på symptomatisk CMV infeksjon (uten CNS affeksjon); f.eks forbigående trombocytopeni eller forbigående forhøyet ALAT/konjugert bilirubin.

Asymptomatisk – CMV infeksjon med isolert sensorinevralt hørselstap (> 21 dB)

Uten andre kliniske funn som indikerer medfødt CMV infeksjon

Asymptomatisk – CMV infeksjon

Ingen kliniske funn som indikerer medfødt CMV infeksjon og normale funn ved høreselsscreening

Referanser

1. Kimberlin D. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital CMV disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143:16-25.
2. Malm G et al. Congenital CMV infection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007; 12: 154-9
3. Congenital cytomegalovirus infection www.uptodateonline.com
4. Kimberlin D. Valganciclovir for Symptomatic Congenital CMV Disease. *NEJM* 2015; 372: 933-43.
5. Rawlinson WD, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017;17: e177-88
6. Fowler KB, et al. A Targeted Approach for Congenital Cytomegalovirus Screening Within Newborn Hearing Screening. *Pediatrics* 2017; 39: e2 0162128
7. Marsico C, Kimberlin D. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Italian Journal of Pediatrics* 2017; 43:38
8. Bartlett AW, et al. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review. *Rev Med Virol.* 2017 Sep 6. [Epub ahead of print]
9. Luck SE, et al. Congenital Cytomegalovirus – A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Ped Inf Dis J* 2017; 36: 1205-12