



B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

Das Neugeborene mit CMV- Infektion

Bernhard Resch, Christa Rotky-Fast
Medizinische Universität Graz

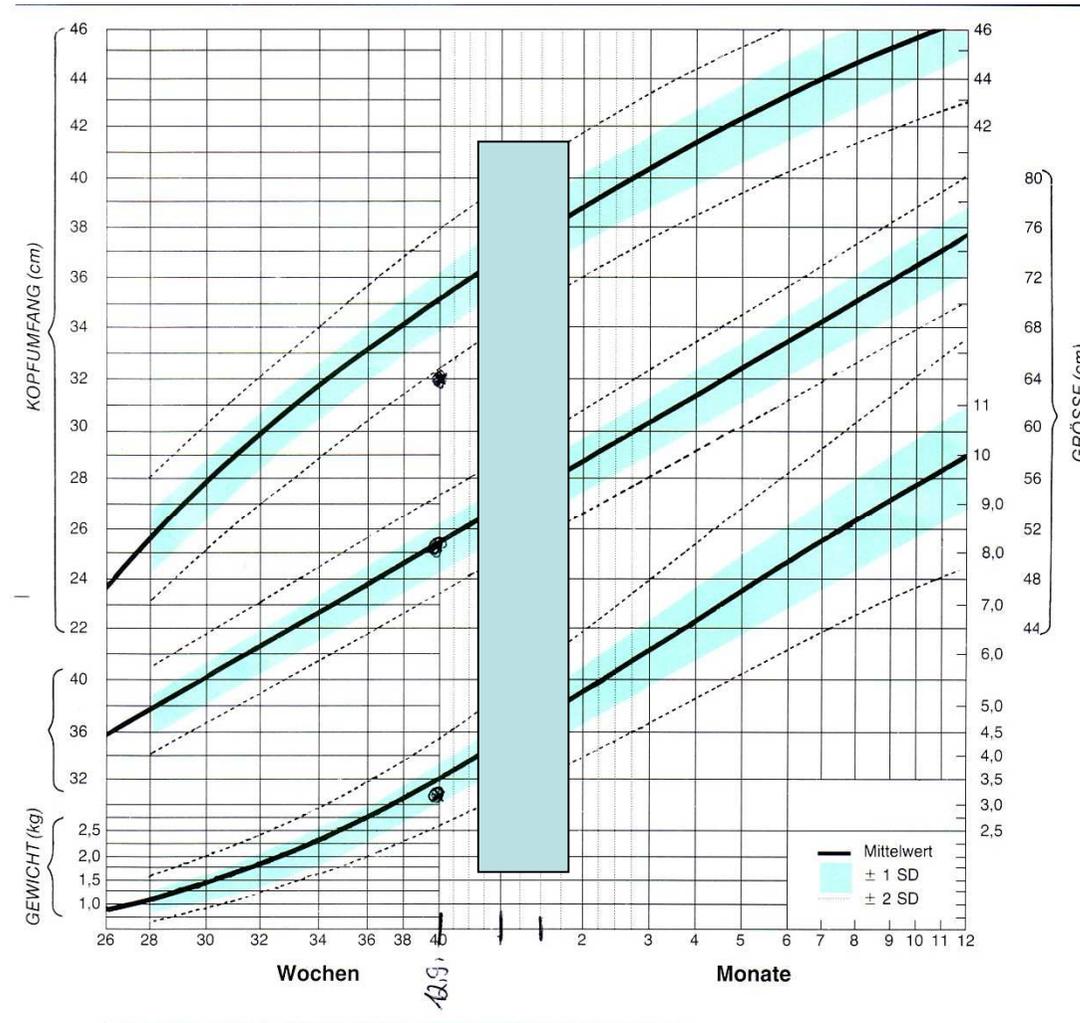


B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
 Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

- Dominik D., 12.9.2003

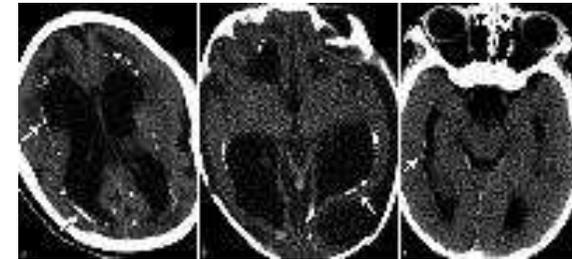




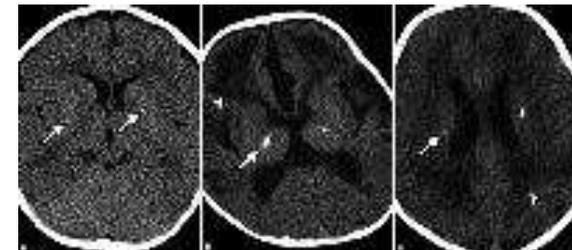
B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz



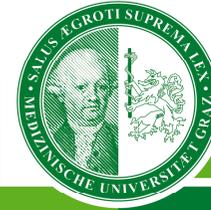
Neuroradiol Scan 2012; 2(1): 37-54



Normal head size

Microcephaly





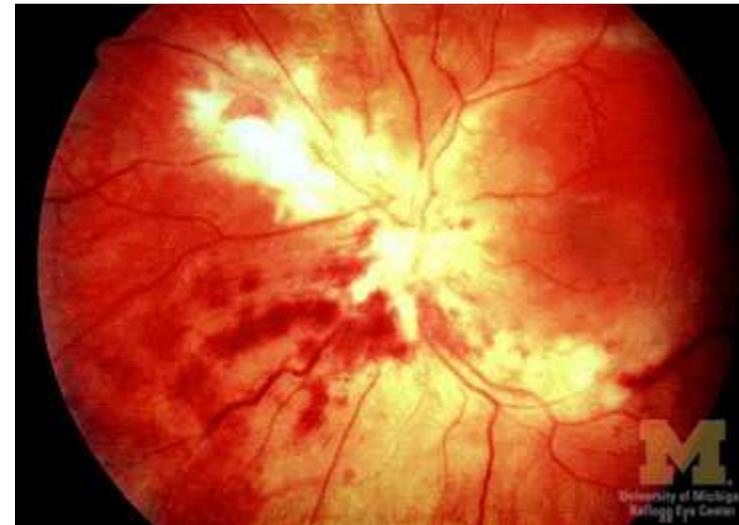
B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

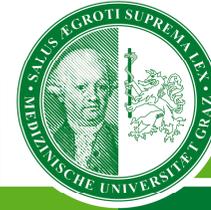


<http://www.nei.nih.gov/photo/eyedis/index.asp>



"Pizza pie" Retinopathy

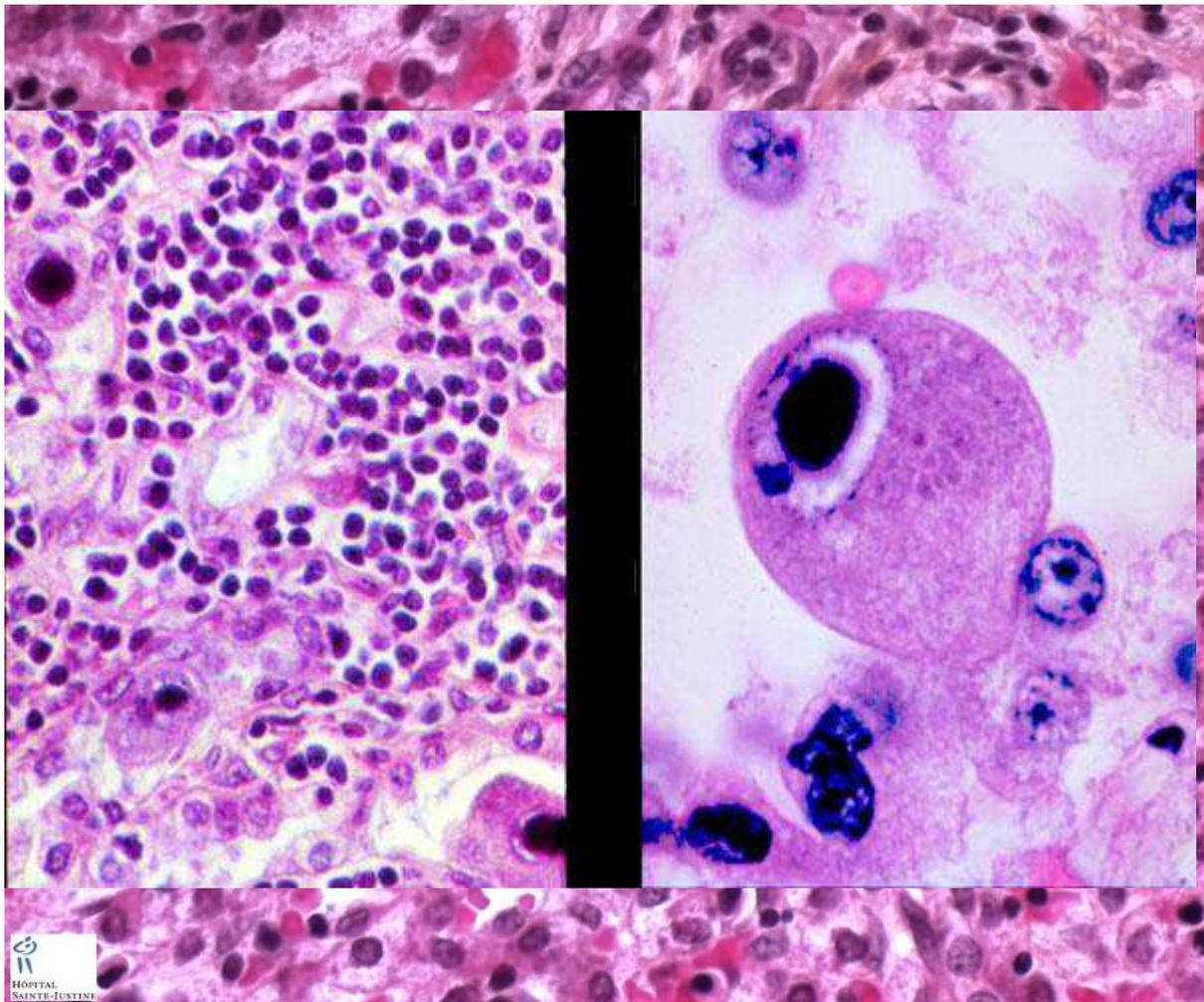
You are looking at a mixture of cotton wool spots, infiltrates, and hemorrhages. This combination spells death for the retina. The virus gets into the vascular endothelium, closes off blood vessels, and spreads through tissue like wildfire. The entire retina can be destroyed within weeks. This is a moderately advanced stage.



B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz



CMV Hepatitis

Humpath.com

enlarged cells

cytomegalic nuclear inclusions

cytomegalic cytoplasmic inclusions

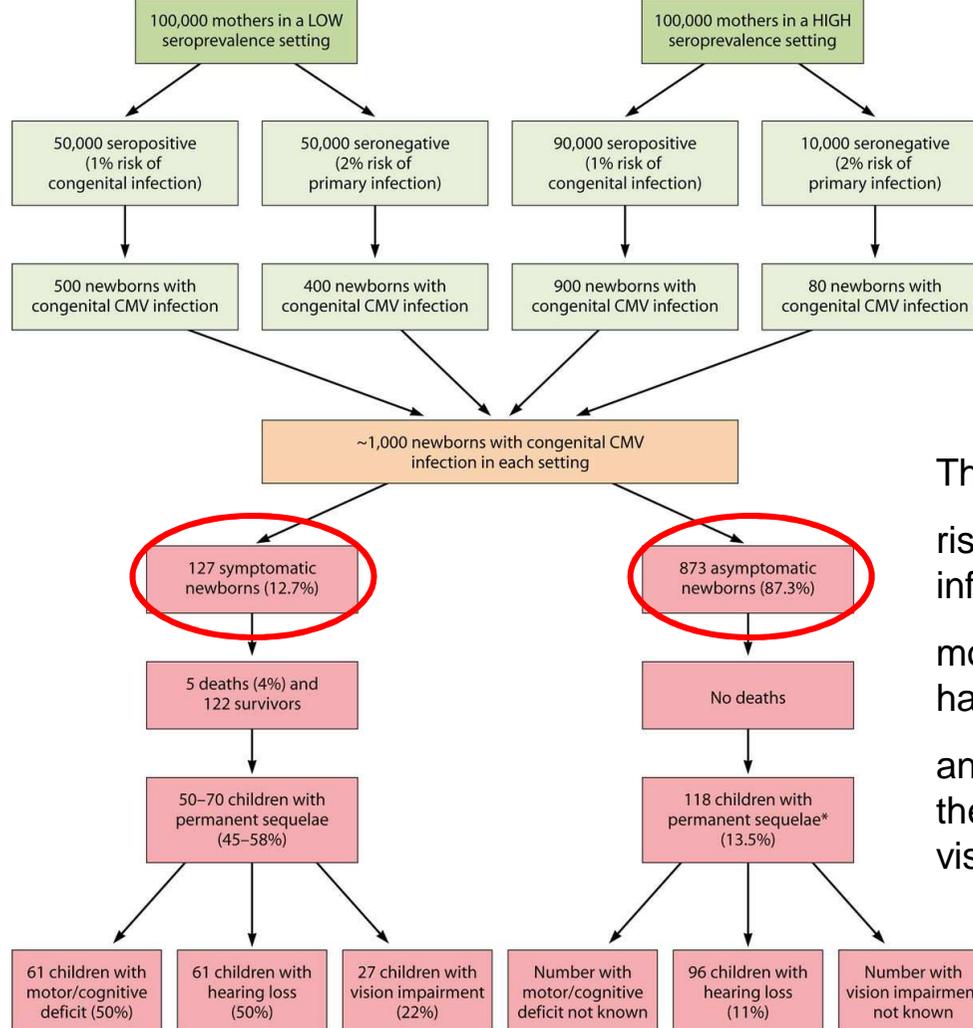
inclusion-bearing cells

maybe encircled by a cluster of
neutrophils



B. Resch 2013

Medizinische Universität Graz



Estimates of the prevalence of congenital CMV infection and sequelae in infected children in high (90%)- and low (50%)-seroprevalence settings.

Manicklal S et al. Clin. Microbiol. Rev. 2013;26:86-102

The risk of primary infection is 2% in both settings
 risk of intrauterine transmission is 40% during primary infection and 1% in CMV-seropositive mothers.
 most of the children in the asymptomatic group will have hearing loss,
 and there are insufficient data to accurately estimate the number of children with cognitive/motor deficits and vision impairment.

Clinical Microbiology Reviews

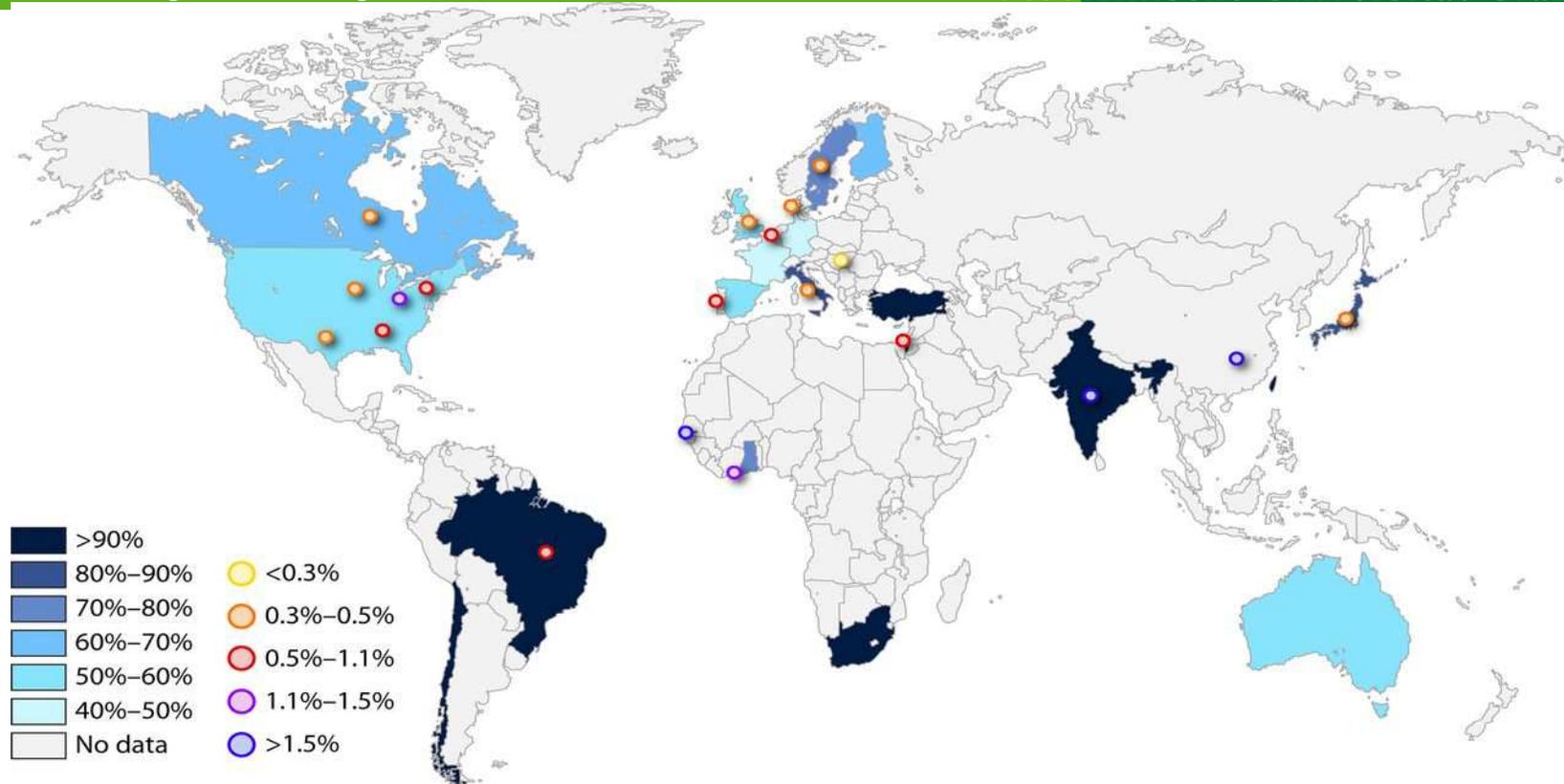
Worldwide CMV seroprevalence rates among women of reproductive age and birth prevalence of congenital CMV infection.



B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz



Manicklal S et al. Clin. Microbiol. Rev. 2013;26:86-102

Clinical Microbiology Reviews

Graph representing the risk of intrauterine CMV transmission following maternal primary infection from 15 studies.



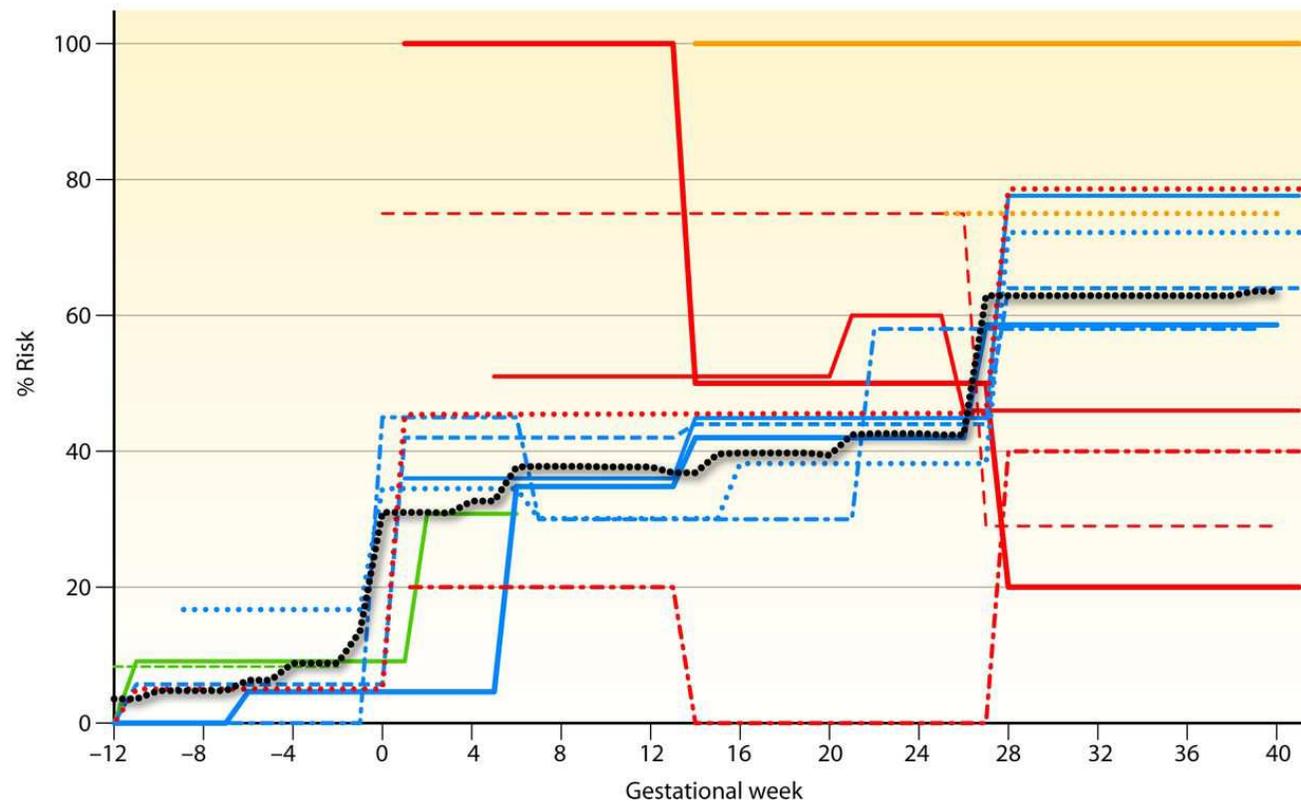
Research Unit for
Klinische Abteilu



B. Resch 2013

at Graz

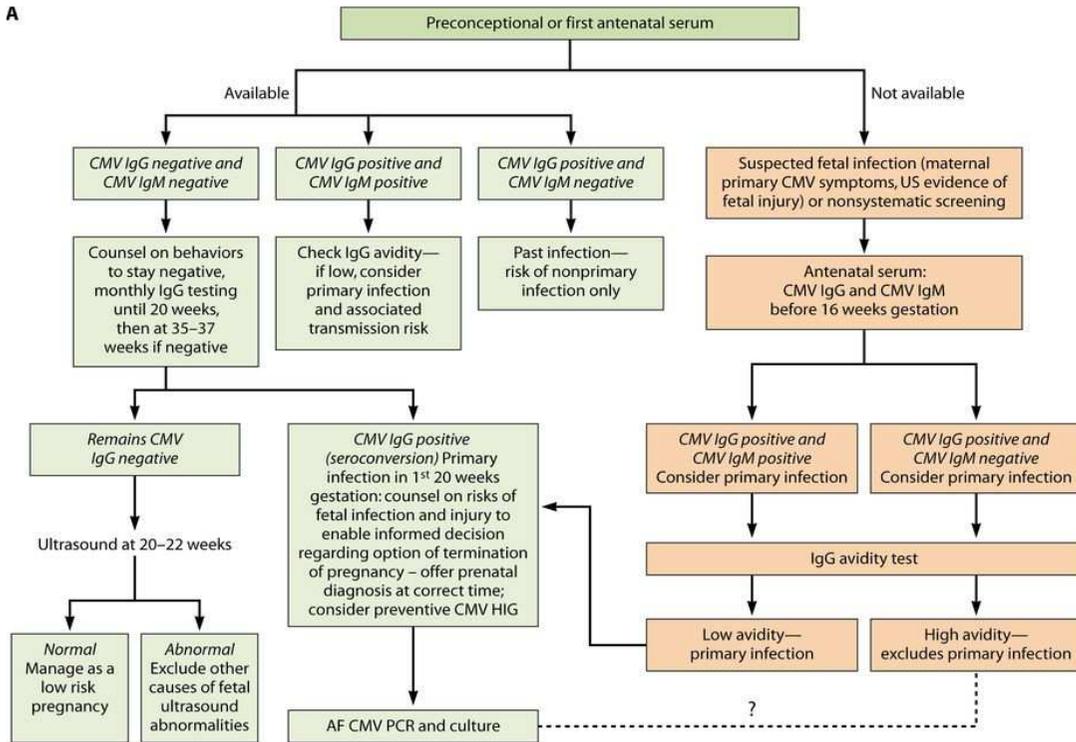
— Monif et al, 1972 (4)	— Stern et al, 1973 (11)	- - - Grant et al, 1981 (11)
- - - Griffiths et al, 1973 (45)	— Stagno et al, 1986 (69)	••••• Bodeus et al, 1999 (123)
— Revello et al, 2002 (24)	— Revello et al, 2004 (unpublished data)	- - - Daiminger et al, 2005 (143)
- - - Revello et al, 2006 (12)	••••• Gindes et al, 2008 (28)	••••• Hadar et al, 2010 (43)
••••• Enders et al, 2011 (248)	— Feldman et al, 2011 (508)	- - - Revello et al, 2011 (555)
		••••• AVG



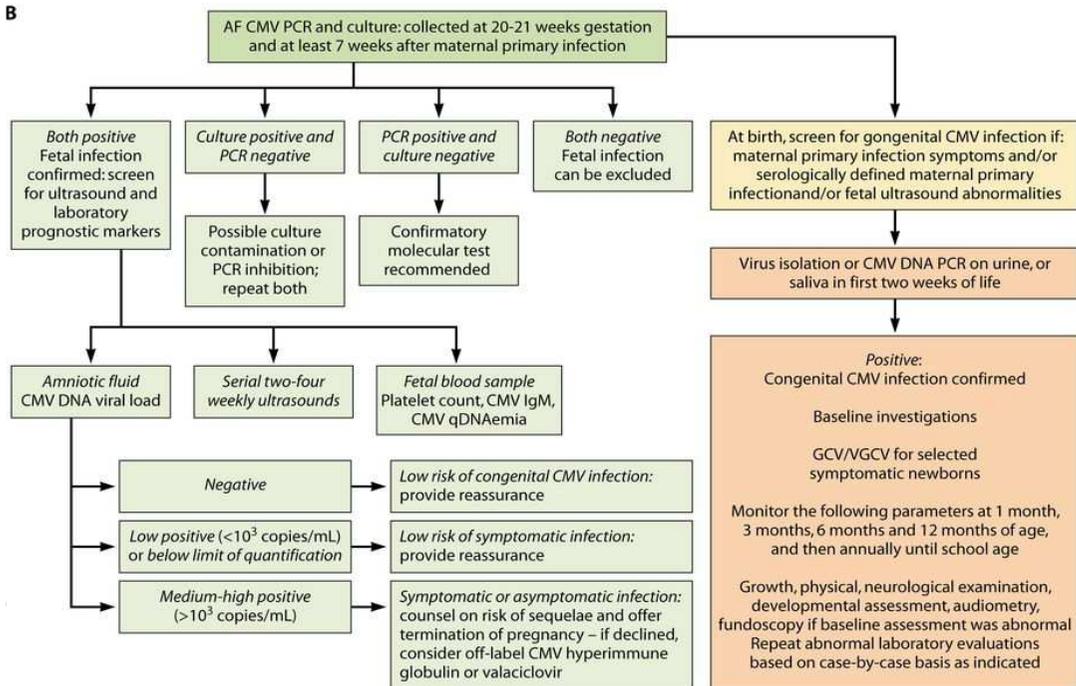
Manicklal S et al. Clin. Microbiol. Rev. 2013;26:86-102

Clinical Microbiology Reviews

A



B



B. Resch 2013

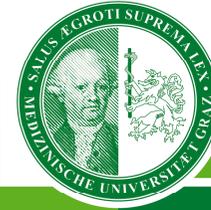
Medizinische Universität Graz

Proposed diagnostic and management algorithm for maternal and congenital CMV infection.

Manicklal S et al. Clin. Microbiol. Rev. 2013;26:86-102



2012; 33(6), p 745–756



B. Resch 2013

Medizinische Universität Graz

Monitoring for Postnatal Hearing Loss Using Risk Factors: A Systematic Literature Review

- Beswick, Rachael; Driscoll, Carlie; Kei, Joseph
- this literature review identified that:
- **risk-factor registries**, *GA, LBW, TORCH infections, craniofacial anomalies, respirator support, and the administration of aminoglycosides* were the more commonly reported risk factors in programs;
 - *CMV, ECMO, congenital diaphragmatic hernia, and PPHN* were associated with postnatal hearing loss

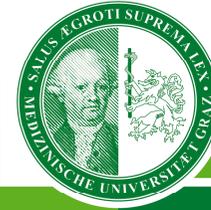


B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

- ❖ **Alpha-Herpesviren** replizieren schnell, haben ein breites Wirtsspektrum und überleben in den Ganglien des Wirtes dauerhaft
 - ❖ HHV-1: Herpes simplex Typ 1 (HSV-1) - Herpes labialis, Stomatitis aphthosa
 - ❖ HHV-2: Herpes simplex Typ 2 (HSV-2) - Herpes genitalis
 - ❖ HHV-3: Varizella-Zoster-Virus (VZV) - Windpocken, Gürtelrose
- ❖ **Beta-Herpesviren** replizieren langsam und haben ein enges Wirtsspektrum
 - ❖ HHV-5: Cytomegalovirus (CMV)
 - ❖ HHV-6: Humanes Herpes-Virus 6 – Exanthema subitum, Roseola infantum
 - ❖ HHV-7: Humanes Herpes-Virus 7 – Exanthema subitum, Roseola infantum
- ❖ **Gamma-Herpesviren** haben sehr unterschiedliche Replikationszeiten und zeigen ein sehr enges Wirtsspektrum
 - ❖ HHV-4: Epstein-Barr-Virus (EBV) - Pfeiffersches Drüsenfieber, Nasopharynxkarzinom, (Morbus Hodgkin: Verdacht auf Kofaktor, jedoch nicht nachgewiesen), Non-Hodgkin-Lymphome (u.a. Burkitt-Lymphom), Post-Transplantations-Lymphoproliferation (PTLD)
 - ❖ HHV-8: Humanes Herpes-Virus 8 - Kaposi-Sarkom, bestimmte Lymphome

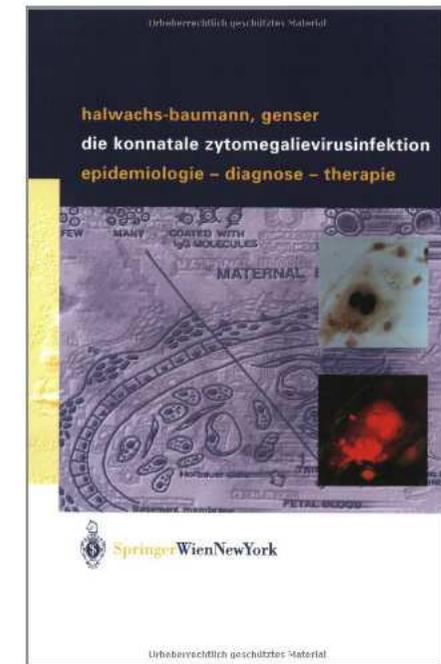


B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

- CMV ist die häufigste virale Ursache für mentale Retardierung und neurosensorischen Hörverlust
- CMV ist die häufigste kongenitale Infektion des Menschen mit 0.2 – 2% (Graz 0.22%, Deutschland 0,2%) aller lebend geborenen Kinder
- 10% der infizierten Kinder sind symptomatisch
- **90% der symptomatischen Kinder haben neurologische Folgeschäden, Hörschäden treten in 30-65% auf**
 - 10-15% Folgeschäden bei asymptomatischer Infektion (Schwerhörigkeit)





B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

- 10-15% der NG manifest erkrankt
- Fetale Schädigung umso schwerwiegender, je früher die Infektion
 - FG können über MM infiziert werden!
- Symptome:
 - Frühgeburtlichkeit
 - Hepato- Splenomegalie
 - Thrombozytopenie
 - hämolytische Anämie
 - blueberry muffins
 - Mikrozephalie
 - Zerebrale Krampfanfälle
 - Enzephalitis
 - Chorioretinitis
 - CMV-Pneumonie (interstitiell)
 - Zahnschmelzdefekte
 - Innenohrschwerhörigkeit (!)
 - Intrazerebrale Verkalkungen
 - Mentale Retardierung
- Die Letalität beträgt 12-30%



B. Resch 2013

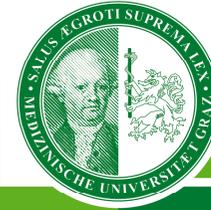
Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

- Direkter Zusammenhang mit Höhe der kindlichen Viruslast
 - Stagno et al. J Infect Dis 1975; 132(5):568-77
- Viruslast im Urin spiegelt kindliche Infektionssituation besser wider als NS-Blutuntersuchung
 - Halwachs-Baumann et al. J Clin Virol 2002;25:S81-S87

Primäre Infektion der Mutter in der SS vs. Rekurrender Infektion

- 125 Kinder, Diagnose durch Screening auf Virurie
- 18% der Kinder symptomatisch (nur bei primärer Infektion)
- Mittlerer Follow-up 4.7 Jahre
 - 25% hatten 1 oder mehrere Folgeschädigungen
 - 13% hatten eine mentale Retardierung (IQ \leq 70)
 - 15% sensorineurale Hörschädigung, die Hälfte davon bilateral
 - Fowler et al. N Engl J Med 1992;326:663-7



B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

- Primäre HCMV Infektion im 1. Trimester vs. spätere Infektion
- 24% Hörschädigung vs. 2.5% bei späterer Infektion
- 32% Folgeschädigungen (Hörverlust, mentale Retardierung, CP, Anfälle, Chorioretinitis) vs. 15%
- Kein Kind mit Infektion nach dem 1. Trimester hatte mehr als eine Folgeschädigung
- Jedoch 12% der Kinder mit Infektion im 1. Trimester

Pass et al. J Clin Virol 2006



B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

- Schwerhörigkeit oder Hörverlust war in einer Studie an 77 Kindern ohne Risikofaktor für Taubheit in 19 Fällen (24.67%) – also in einem **Viertel der Kinder** – auf eine HCMV Infektion zurückzuführen
 - Untersuchungsmaterial waren „dry spots“ von den Guthrietestkärtchen

Barbi et al. Pediatr Infect Dis J 2006; 25:156-159



B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

Diagnostik

- CMV-Antigen pp65 (mittels monoklonaler Antikörper im Serum)
- CMV-Early Antigen-Nachweis (shell vial Technik) im Serum
- CMV-Genomnachweis (PCR) im Urin, Blut, Liquor, Muttermilch, BAL-Flüssigkeit oder im Biopsat
- IgM-AK häufig falsch negativ oder falsch positiv (ELISA oder IIF)

- Nur in Verbindung mit der klinischen Symptomatik ist der Nachweis von CMV ein verlässlicher Hinweis für eine CMV-Erkrankung
- Konnatale HCMV Erkrankung wird am besten durch Virusnachweis im Urin (PCR) in der 1. (-3.) Lebenswoche diagnostiziert

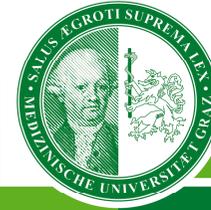


B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

Therapie

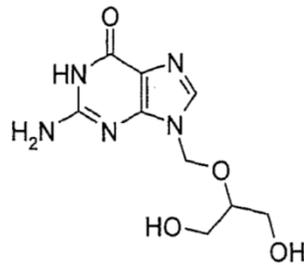


B. Resch 2013

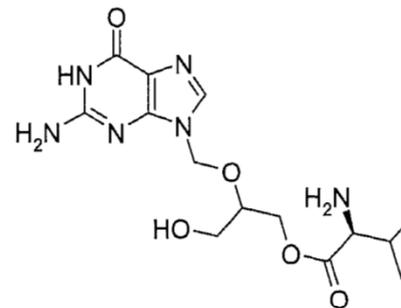
Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

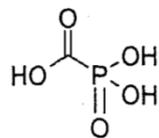
Marketed Anti-Cytomegalovirus Drugs



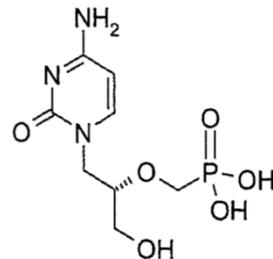
(a) ganciclovir



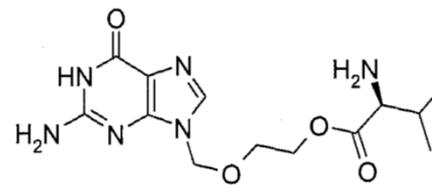
(b) valganciclovir



(c) foscarnet



(d) cidofovir



(e) valacyclovir

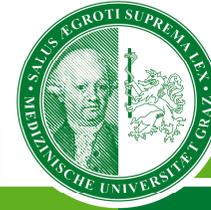
Ganciclovir (GCV) =
erstzugelassenes CMV-
Virostatikum

Azyklisches
Nukleosidanalogen von
2'-desoxyguanosin

Konvertiert über mehrere
enzymatische Prozesse
zu GCV-triphosphonat,
der aktiven Form

= kompetitiver DNA
Synthesehemmer

IV Formula



B. Resch 2013

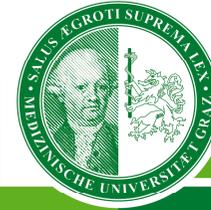
Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

Studien zur Gancyclovirtherapie bei kongenitaler CMV Infektion

- 13 Fallberichte (insgesamt 16 Patienten)
- 3 deskriptiv kontrollierte Studien (20 Patienten)
- 2 randomisierte dosisvergleichende Studien (54 Patienten)
- 1 randomisierte kontrollierte Studie (42 Patienten)

Gancyclovir



B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

Kimberlin et al. J Pediatr 2003; 143:16-25

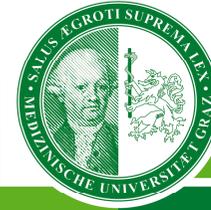
„Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial“

The Collaborative Antiviral Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases

- Einzige prospektive Studie zum Therapieeffekt von Gancyclovir
- Phase III Studie, kein Placebo*
- Einschlusskriterien:
 - Symptomatische CMV Infektion (*Virusnachweis im Harn*) mit ZNS-Beteiligung**
 - Alter ≤ 1 Monat
 - GA ≥ 32 SSW und GG ≥ 1200 g
- Ausschlusskriterien:
 - Andere antivirale Therapie oder Immunglobulingabe
 - Kreatinin > 1.5 mg/dL
 - HIV Infektion
 - Hydrancephalus

* 6 Wochen i.v. Zugang als unethisch abgelehnt

** (1) Mikrocephalus (2) intrakranielle Verkalkungen (3) alterskorrigierter abnormaler Liquorbefund (4) Chorioretinitis und/oder (5) Hörminderung



B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

- Gancyclovir 12 mg/kg/d in 2 ED vs. keine Behandlung
 - i.v. über 6 Wochen
- Dosisanpassungen
 - Bei Neutropenie mit $ANC < 500/mm^3$
 - (1) Aussetzen und Wiederbeginnen (wenn $ANC > 750/mm^3$)
 - (2) bei neuerlicher Neutropenie Reduktion auf 50 %, und
 - (3) bei rezid. Neutropenien Absetzen der Therapie
- Primäres Studienziel
 - Mittels BERA (brainstem-evoked response audiometry) mit 6 Wochen, 6 Monaten, 1 und 2 Jahren Dokumentation des Einflusses auf eine Hörschädigung
- Sekundäre Studienziele
 - Einfluss auf Thrombozytopenie und Hepatitis und deren Verbesserung
 - Einfluss auf Organomegalie und Chorioretinitis und deren Verbesserung
 - Einfluss auf das Wachstum
 - Tod



B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

- 1991 – 1999
- 100 Kinder von 18 US-Zentren, 4 – 16 Kinder/Jahr
- 53 Kinder mussten ausgeschlossen werden
 - (Hörtests waren nicht BERA – 18, Compliance – 15, Todesfälle – 7, Transportprobleme – 5, Familien verzogen – 5, Verweigerung follow-up – 3)
- (1) 42 Kinder erfüllten alle Eintrittskriterien und hatten follow-up mit 6 Monaten
- (2) 43 Kinder erfüllten die Eintrittskriterien und hatten follow-up mit 1 Jahr und darüber
- (1) 25 vs. 17 Gancyclovirtherapie vs. keine Behandlung
- (2) 24 vs. 19 Gancyclovirtherapie vs. keine Behandlung
- PROBLEM: In der Gancyclovirgruppe wurde ein höherer Anteil schwarzafrikanischer ($p < 0.01$) und frühgeborener ($p = 0.03$) Kinder ausgeschlossen



B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

Mit 6 Monaten (42 Kinder) hatten

- 21 von 25 Kindern (**84%**) in der Gancyclovirgruppe eine *Hörverbesserung* oder zeigten ein *normales Hörvermögen* verglichen mit 10 von 17 (**57%**) in der Kontrollgruppe ($p=0.06$)
- 0 von 25 Kindern Kind (**0%**) in der Gancyclovirgruppe verglichen mit 7 von 17 Kindern (**41%**) eine *Verschlechterung des Hörvermögens* ($p<0.01$)

Mit 1 Jahr und darüber (43 Kinder) hatten

- 5 von 24 Kindern (**21%**) in der Gancyclovirgruppe verglichen mit 13 von 19 Kontrollkindern (**68%**) eine *Verschlechterung des Hörvermögens* ($p<0.01$)

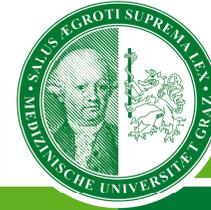


B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

- Hinsichtlich Rückbildung der Hepatosplemomagalie und Chorioretinitis **keine** Gruppenunterschiede
- Bessere Gewichtszunahme und besseres Kopfwachstum in der Gancyclovirgruppe mit 6 Wochen, **kein** Unterschied mit 6 Monaten
- Rückbildung der Hyperbilirubinämie und Thrombozytopenie in beiden Gruppen **gleich**
- ALT schneller normalisiert in der Gancyclovirgruppe ($p=0.03$)



B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

Nebenwirkungen

- 29 von 46 Gancyclovir-therapierten Kindern (63 %) entwickelten eine Neutropenie:
 - Bei 14 Kindern (48 %) Dosisanpassungen notwendig
 - Bei 4 Kindern (14 %) Absetzen der Therapie notwendig
 - 2 Kinder (7 %) erhielten G-CSF
- 3 von 46 Gancyclovir-therapierten Kindern (6.5 %) entwickelten eine Kathetersepsis
 - 1 davon hatte eine Neutropenie, alle erholten sich unter Therapie
- 3 Kinder (10 %) starben in der Therapiegruppe, 6 (12 %) in der Kontrollgruppe
 - Ursachen nicht in Relation zu Gancyclovir (CMV-Kompl., NEC, Herzstillstand)

* Nicht in allen Fällen Daten vorhanden



B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

- Gancyclovirtherapie über 6 Wochen i.v. bei sympt. kong. CMV-Infektion senkt die Rate an Hörschädigungen ohne Einfluss auf andere Parameter zu nehmen
- Die Nebenwirkungen sind neben der akuten KM-Depression nicht unbeträchtlich mit potentieller Langzeit-Gonadenschädigung, Kanzerogenität und unbekanntem Einfluss auf die Entwicklung des Kindes
- Virurie/Virämie wird signifikant unterdrückt, nach Absetzen der Therapie jedoch wieder Anstieg
- Eventuell perorale Valgancyclovirtherapie über Monate mit günstigerem Effekt



B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

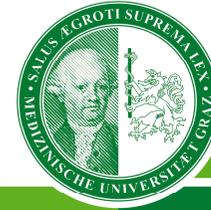
Medizinische Universität Graz

- Therapie in obiger Dosierung kann bei Kindern mit kong. CMV-Infektion und normalem Hörvermögen empfohlen werden.
- Sorgfältige Aufklärung der Eltern bezüglich der langzeitparenteralen Therapie und der Gancyclovirtoxizität

(Remington& Klein (eds.) Infectious Diseases of the Fetus and the Newborn Infant. 2006, p769)

- Studies so far are promising but of insufficient number to make evidence based recommendations... (Smets et al, Eur J Pediatr 2006)
- ...currently the use of medications including GCV or VGCV should be used with caution and ideally as part of RCTs (Luck, Eur J Pediatr 2007)
- ...treatment should **only** be considered **in children with CNS disease** (caution: myelosuppression, gonadal toxicity)

(Crowley, J Antimicrob Chemother 2002)



B. Resch 2013

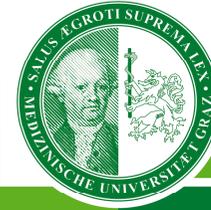
Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

- Lebensbedrohliche Erkrankungen oder Endstadium-Organerkrankung rechtfertigen Einsatz von Gancyclovir immer
- Langzeittherapie kann dzt. nur in außergewöhnlichen Umständen gerechtfertigt werden
- Der Benefit einer Therapie bei Mikrocephalus und ausgedehnten intrazerebralen Verkalkungen ist unklar
- Es gibt keinen wissenschaftlichen Beweis dafür, dass eine frühe Therapie einen spät einsetzenden oder progressiven Hörverlust verhindert
- Ob der Therapieerfolg höher als die mögliche Toxizität von GCV zu werten ist, bleibt zu diskutieren
- **Empfehlung:** individuelle Therapieentscheidung

(Demmler. Concise Reviews of Pediatric Infectious Diseases 2003)

Valgancyclovir oral

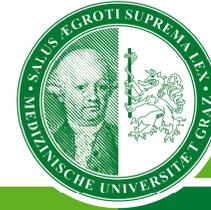


B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz





B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz



Neonatal Biology

Resch, J Neonatal Biol 2012, 1:2
<http://dx.doi.org/10.4172/2167-0897.1000e105>

Editorial

Open Access

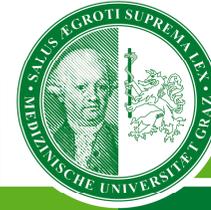
Treatment for Congenital Cytomegalovirus Infection: who, for how long,
with what Drug Regimen?

Bernhard Resch*

Department of Paediatrics, Medical University of Graz, Austria

- Asymptomatische oder mild bis moderat symptomatische Kinder sollten keine Therapie erhalten
- Kinder mit ZNS-Symptomatik können von einem 6-wöchigen Therapiekurs mit GCV iv oder VGCV po profitieren
- Engmaschiger Follow-up ist indiziert

In conclusion there is still lack of evidence on successful antiviral treatment of symptomatic congenital CMV infection especially regarding long-term positive effects on either hearing or neurodevelopmental impairment beyond the first year of age. Oral valganciclovir therapy seems to be as effective as intravenous ganciclovir during a six weeks course of treatment. The effects of longer courses of oral valganciclovir treatment have still to be evaluated and results of the CASG trial have to be awaited until further recommendations can be given.



B. Resch 2013

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology
Klinische Abteilung für Neonatologie

Medizinische Universität Graz

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

