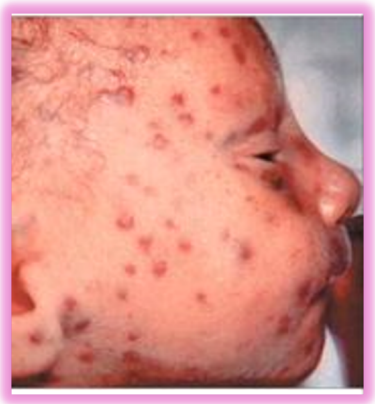
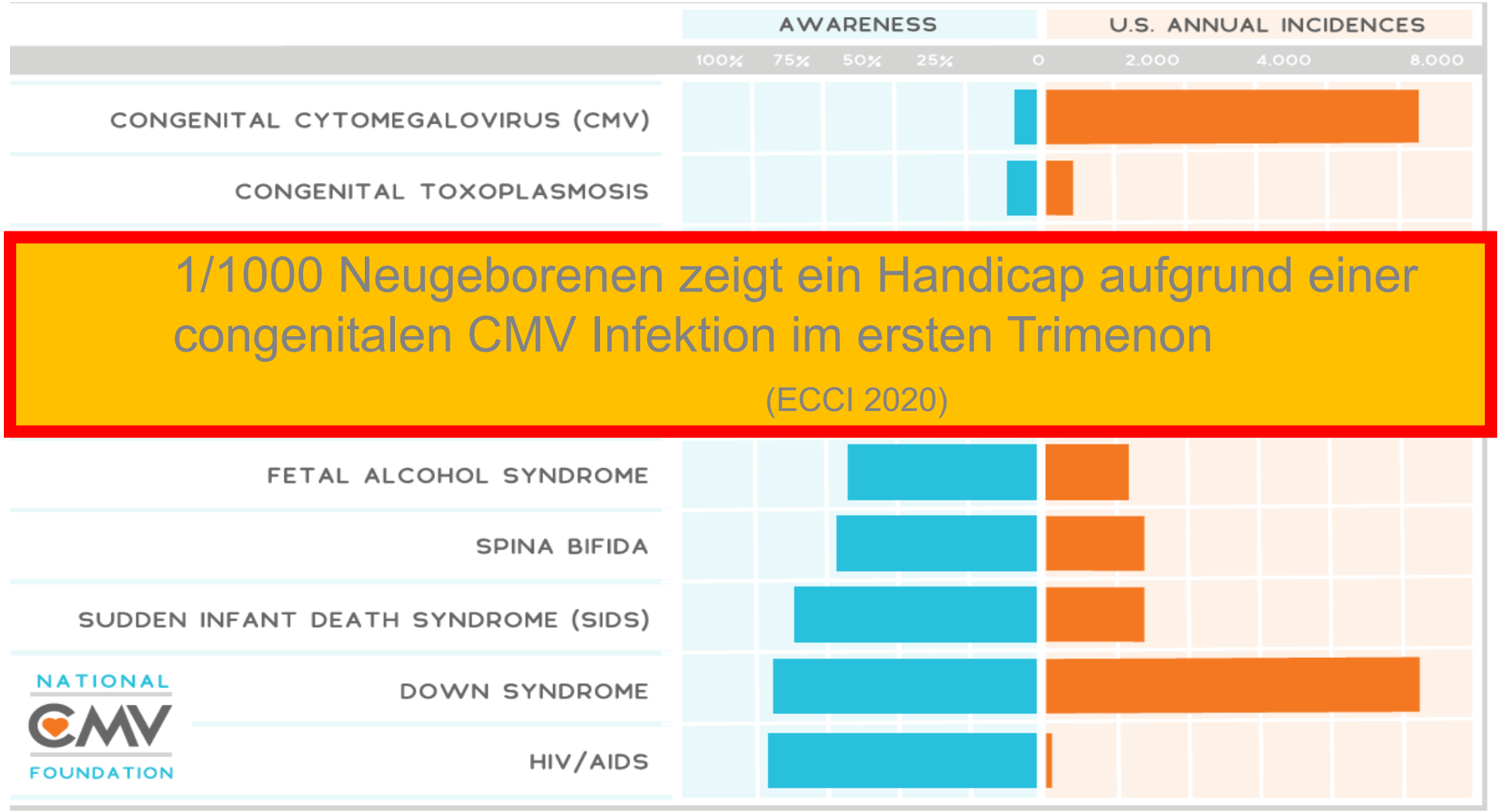
Congenitale CMV Infektion

Neue Therapieoptionen



Angela Ramoni

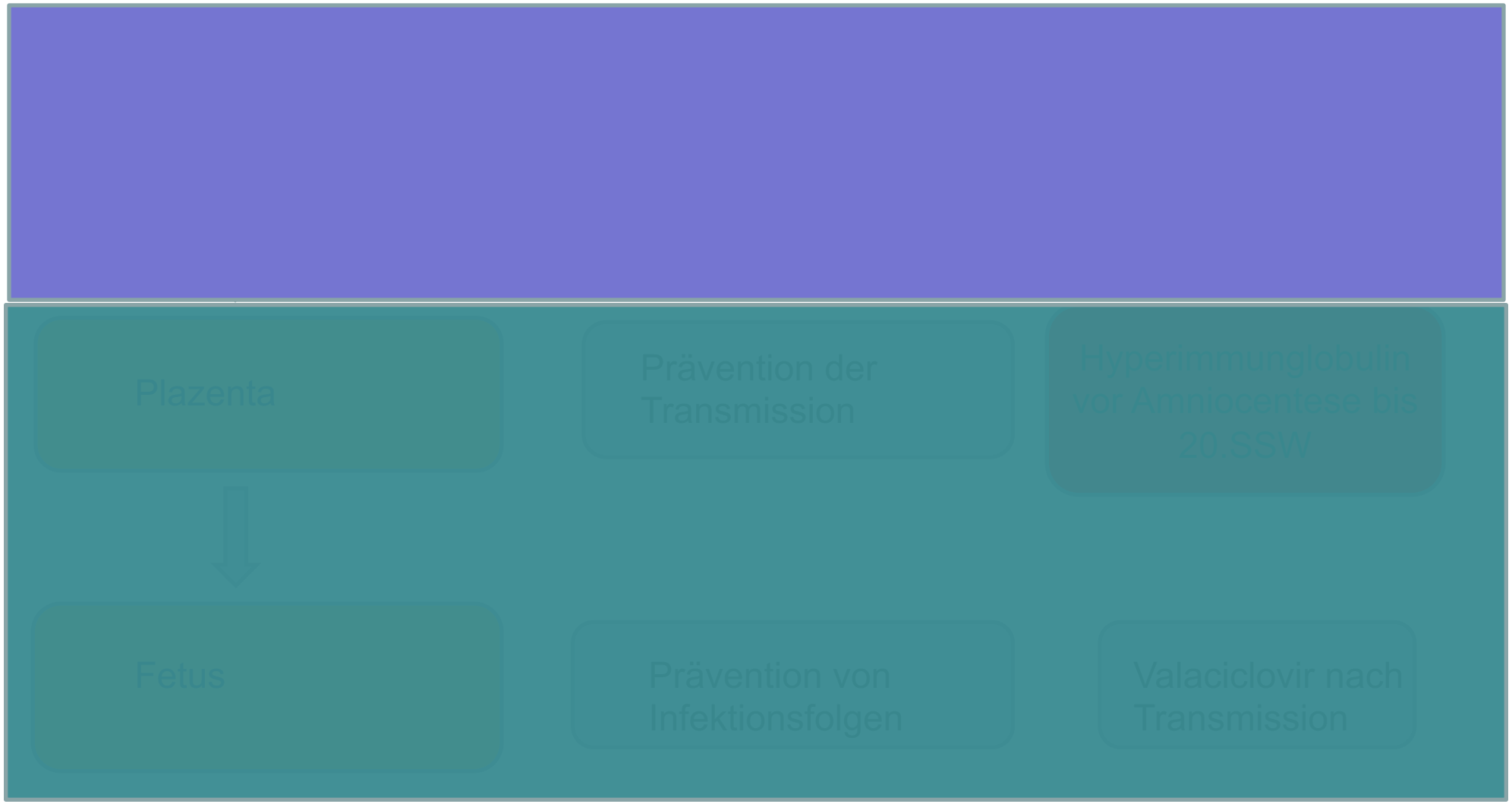
Webinar am 04.06.2020



1/1000 Neugeborenen zeigt ein Handicap aufgrund einer congenitalen CMV Infektion im ersten Trimenon

(ECCI 2020)

Strategien gegen CMV Infektion des Feten



Unsere Broschüre

Broschüre

Wie kann ich mich schützen? Einfache Hygienemaßnahmen bieten gute Schutzmöglichkeiten!

Das Virus kann durch gründliches Waschen mit Seife inaktiviert werden.

Teilen Sie nicht das Essbesteck oder das Trinkglas mit Ihrem Kind: Sie kosten als Erstes, sobald das Kind gefüttert wird, ist das Besteck und das Essen für Sie tabu.

Küssen Sie Ihre Kinder nicht auf oder in die Umgebung des Mundes, sondern z. B. auf die Stirn.

Nehmen Sie den Schnuller Ihres Kindes NICHT in den Mund!

Waschen Sie sich die Hände nach jedem Wickeln, Nase putzen, Tränenabwischen sorgfältig mit Seife. Feuchttücher sind dafür nicht geeignet!

Waschen Sie Ihre Hände mit Seife nach dem Kontakt mit bespeichelten feuchten Gegenständen (z. B. Spielsachen)

Verwenden Sie KEINE Waschlappen, Handtücher oder Zahnbürsten gemeinsam.

Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy

Valentine Faure-Bardon,[1,2] Jean-François Magny,[1,3] Marine Parodi,[4] Sophie Couderc,[5] Patricia Garcia,[6] Anne-Marie Maillotte,[7] Melinda Benard,[8] Didier Pinquier,[9] Dominique Astruc,[10] Hugues Patural,[11] Patrick Pladys,[12] Sophie Parat,[13] Bernard Guillois,[14,15] Armelle Garenne,[16] Laurence Bussières,[1,17] Tiffany Guilleminot,[1,18] Julien Stirnemann,[1,2] Idir Ghout,[19,20] Yves Ville,[1,2] and Marianne Leruez-Ville[1,18]

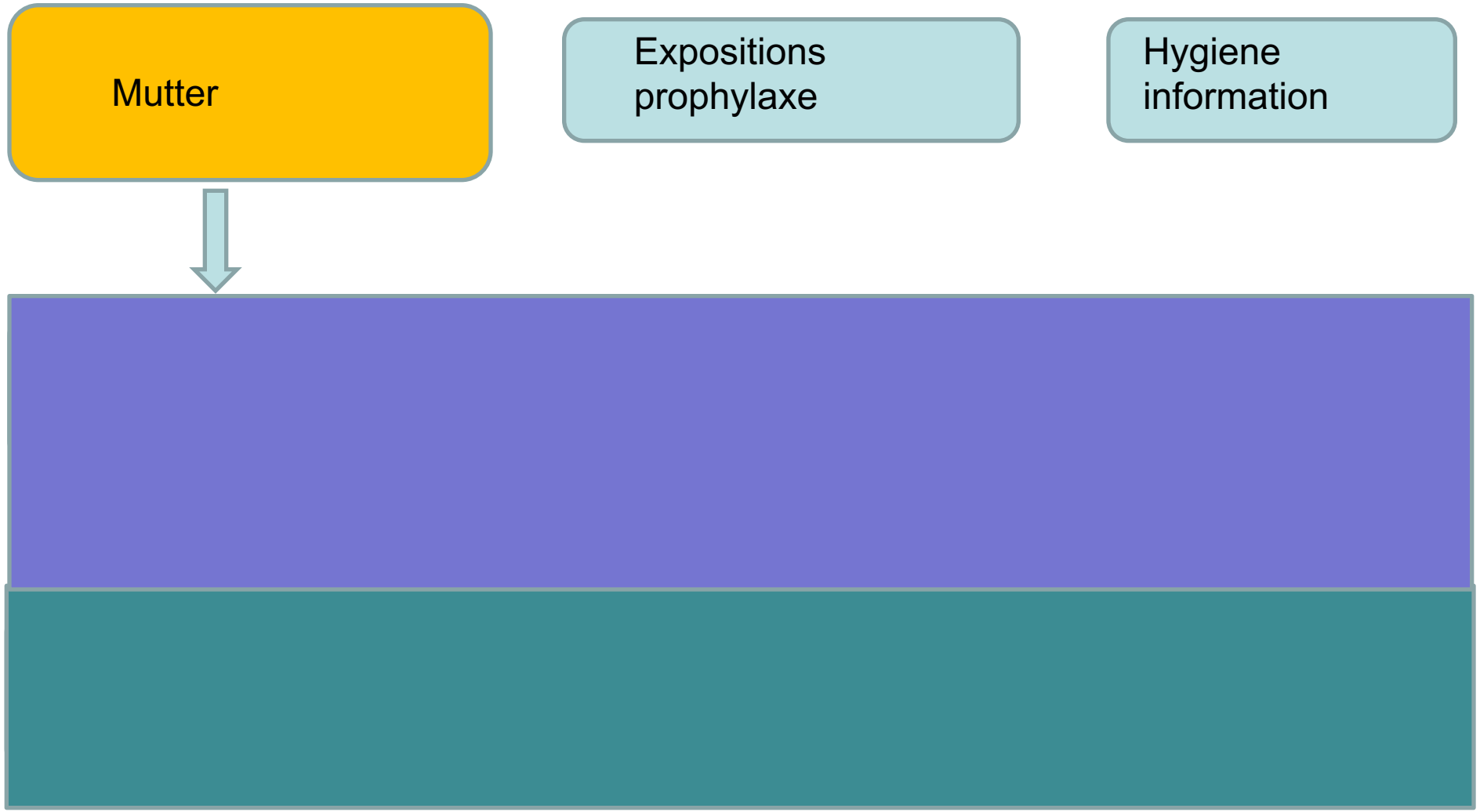
227 pregnancies with primary CMV infection

I.Trimester N=152	II.Trimester N=71	III.Trimester N=35

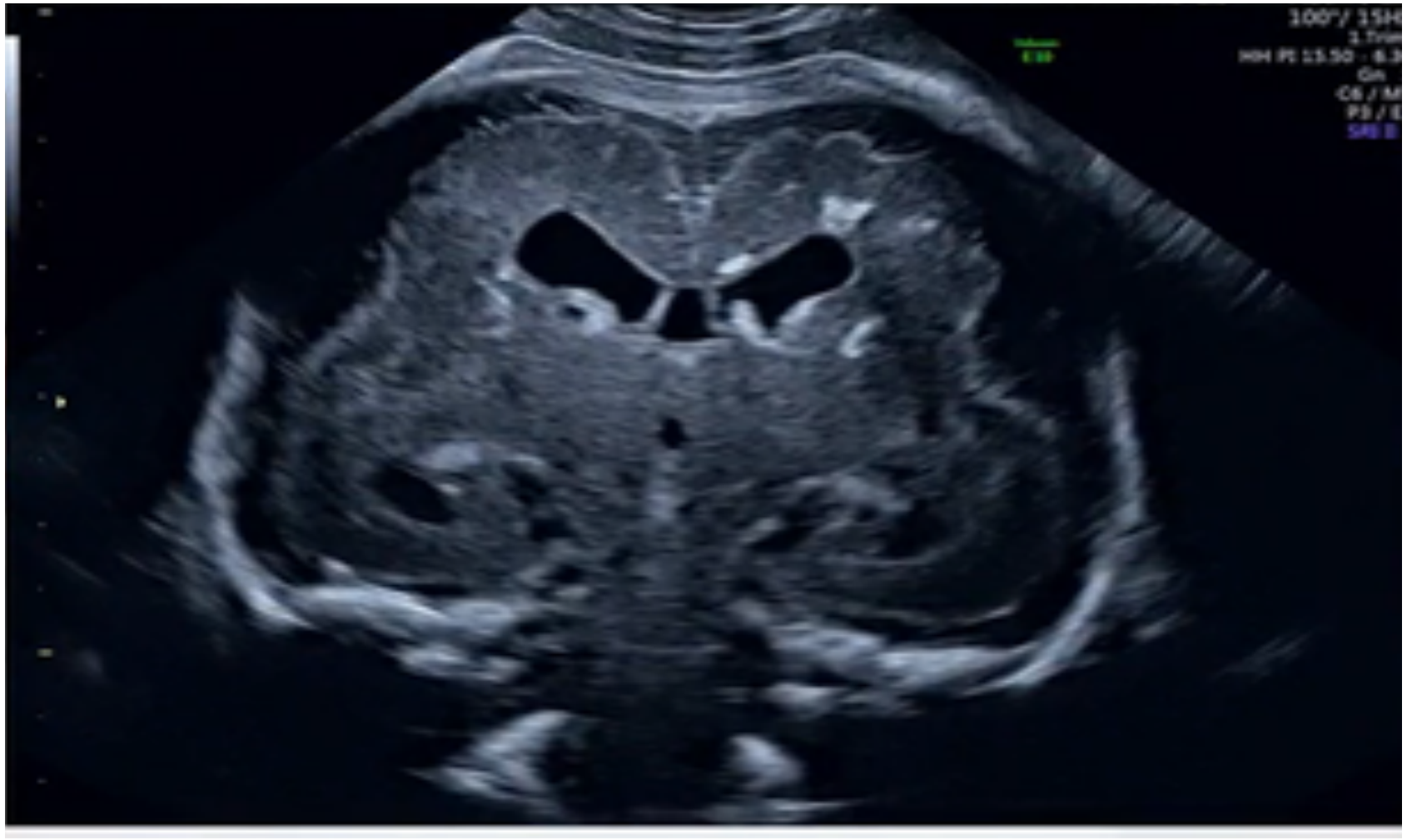
	I.Trimester	II.Trimester	III.Trimester
Developmental sequelae	13 %	0 %	0 %
Hearing loss	28 %	0 %	0 %
At least one	32 %	0 %	0 %
IUGR	14 %	19 %	36 %

Clinical Infectious Diseases

Strategien gegen CMV Infektion des Feten



Rolle der Immunglobuline



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CHIP Trial 2014

ORIGINAL ARTICLE

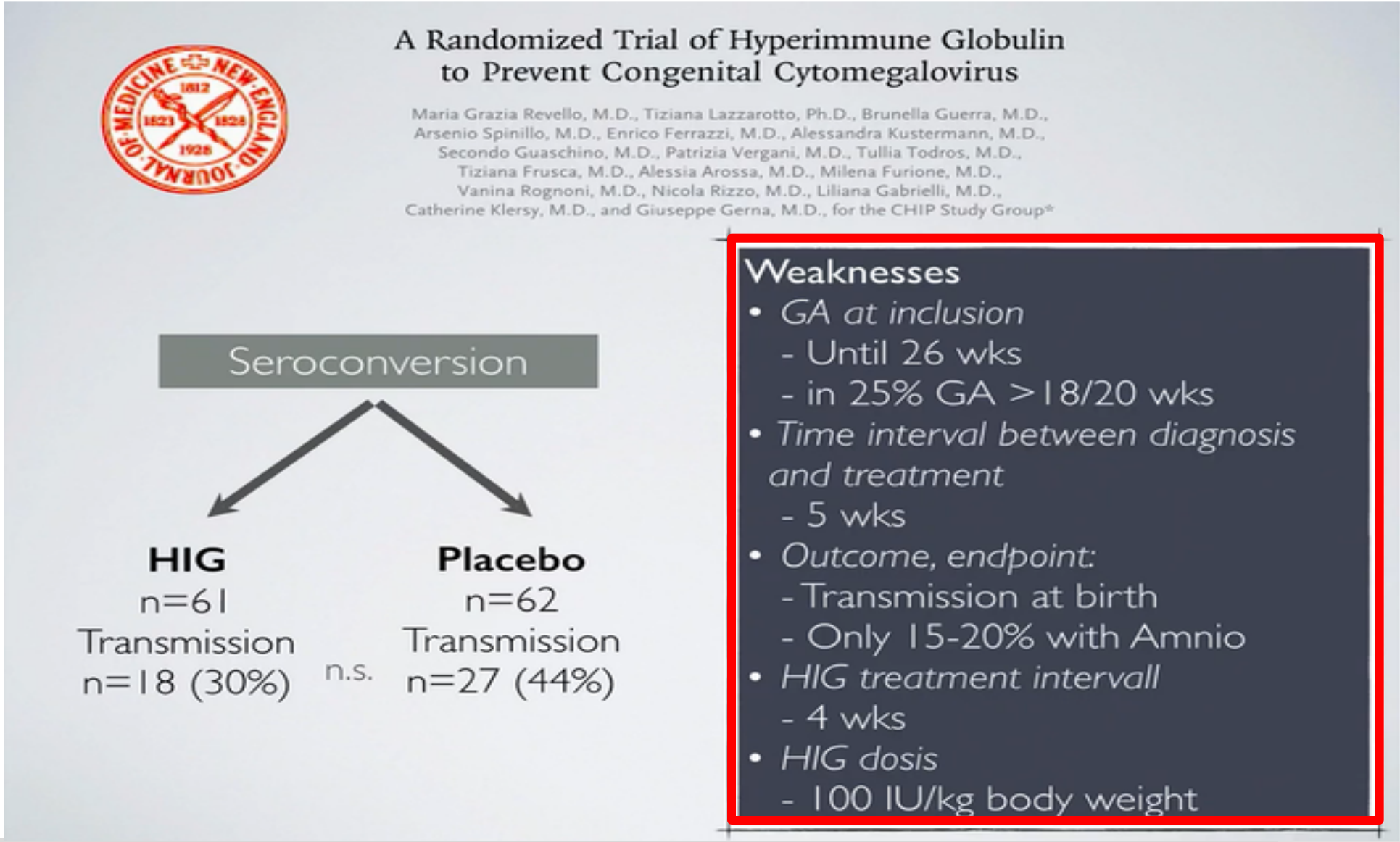
A Randomized Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus

Maria Grazia Revello, M.D., Tiziana Lazzarotto, Ph.D., Brunella Guerra, M.D., Arsenio Spinillo, M.D., Enrico Ferrazzi, M.D., Alessandra Kustermann, M.D., Secondo Guaschino, M.D., Patrizia Vergani, M.D., Tullia Todros, M.D., Tiziana Frusca, M.D., Alessia Arossa, M.D., Milena Furione, M.D., et al., for the CHIP Study Group*

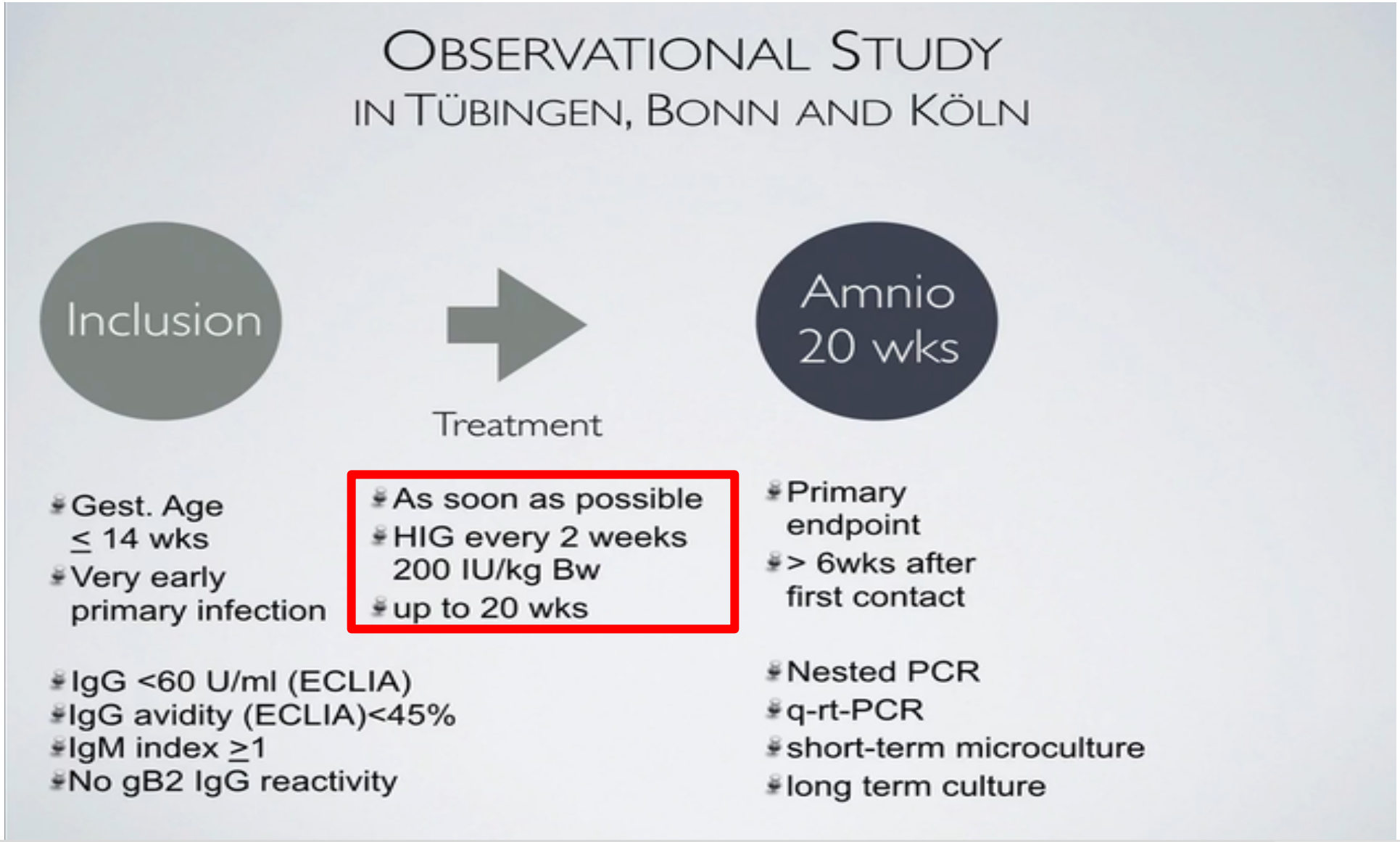
Conclusion:

Behandlung mit Hyperimmunglobulin verändert nicht signifikant den Verlauf der primären CMV Infektion während der Schwangerschaft,
höhere Rate an geburtshilflichen Komplikationen (FG,Präeklampsie) in der Verumgruppe

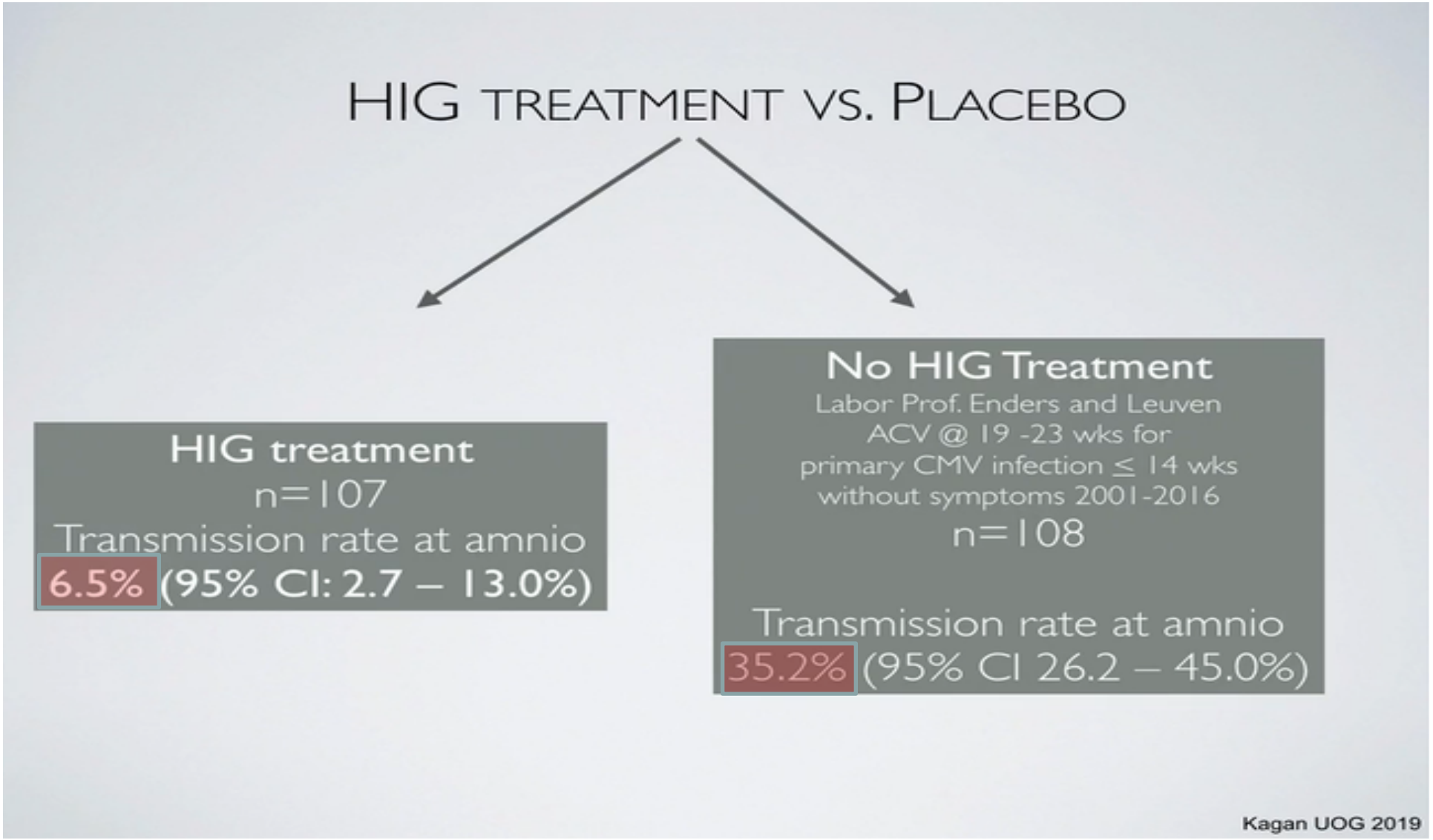
Schwächen des CHIP trials



Immunglobuline bei Infektion im 1.Trimenon



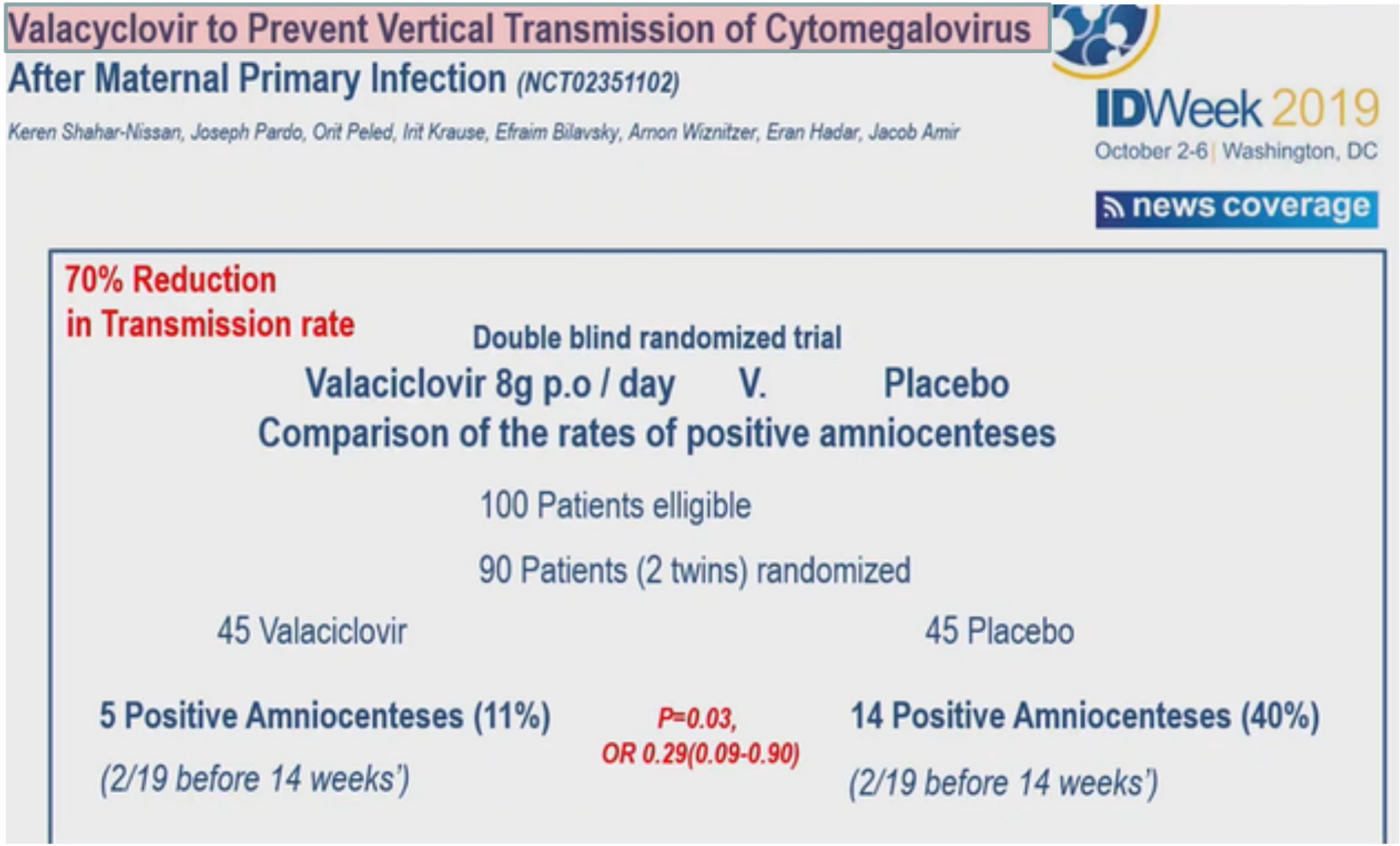
Immunglobuline bei Infektion im 1.Trimenon



Schlussfolgerung

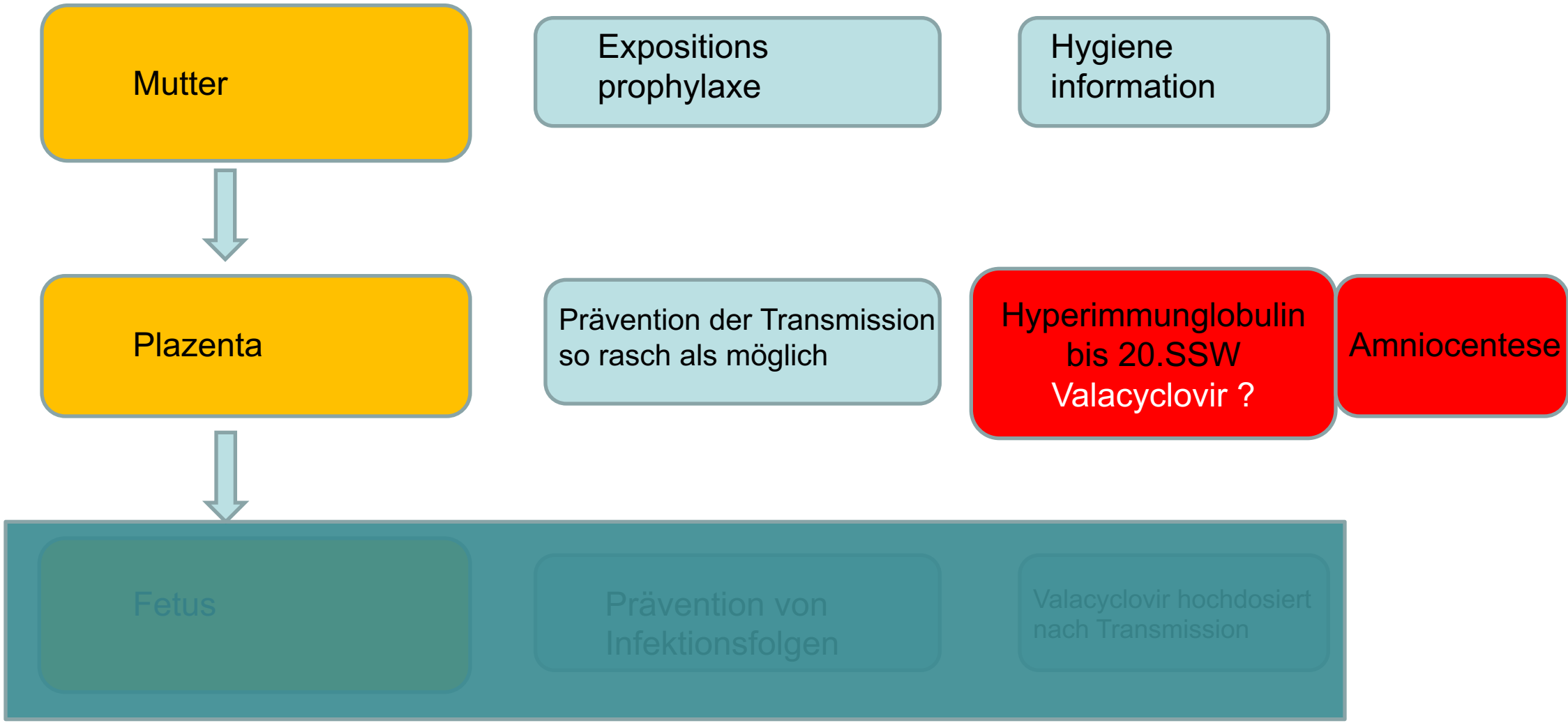
- Immunglobuline können eine materno-fetale Transmission verhindern
- Sinnvoll in Fällen mit einer frischen Primärinfektion vor der 14.SSW:
  - niedrige IgG, hohe IgM, niedrige Avidität
- Therapie bis zur 20.SSW :
  dann Amniocentese

Valacyclovir bereits im 1. Trimenon



In review

Strategien gegen CMV Infektion des Feten



Cymeval II-Studie

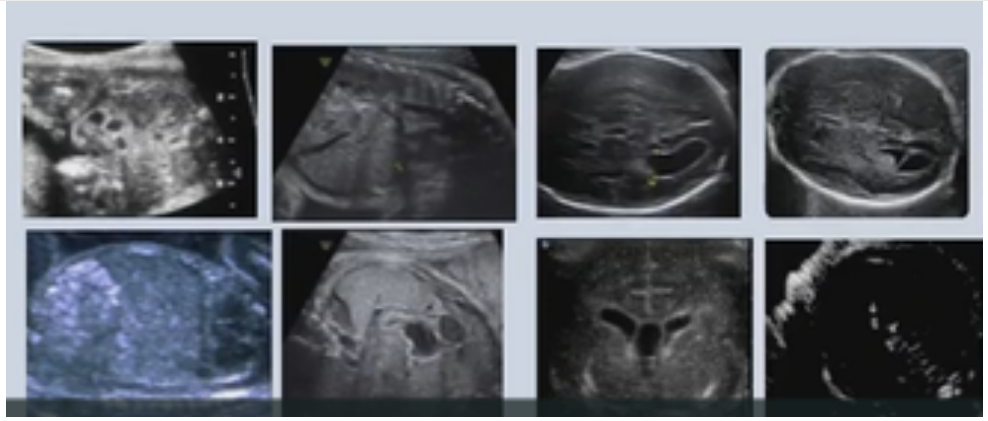
Valacyclovir to treat infected fetuses

(NCT01651585)

Phase II multicenter study
Open label
With only one arm: all included women were treated with ValACV 8 g/day up to delivery
Based on a optimal two-stage Simon design

- 43 infected fetuses with mild ultrasound symptoms included
- Primary end point: number of asymptomatic neonates
- No side effect reported in the women and no birth defects reported in the neonates

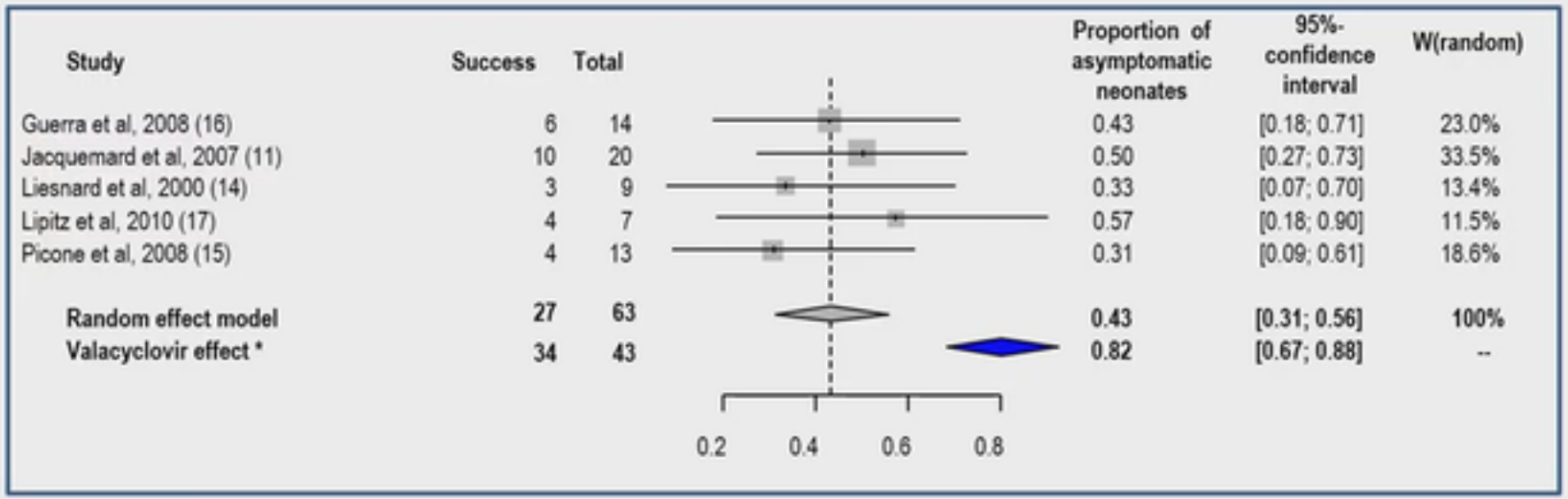
Plazentitis
Hyperechogener Darm
Hepatomegalie
Splenomegalie
Ventriculomegalie
Cerbrale Kalcifikationen
Septierte Ventrikel



Cymeval II Studie

Comparison to a historical group

Valacyclovir increased the proportion of asymptomatic neonates, from 43% without treatment to 82% with treatment



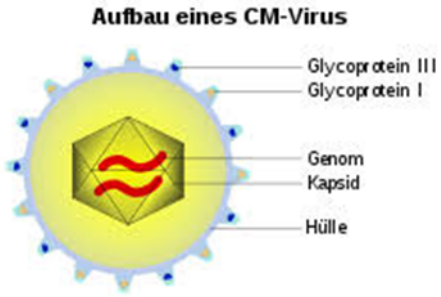
Safety of valacyclovir at high dosage given in the 2d trimester of pregnancy

Plausibility of efficacy of prenatal valacyclovir treatment

Leruez-ville M et al, Am J Obstet Gynecol, 2016

Cymeval II

- **Mehr als 1 Ultraschallmarker** vorhanden:



  - schlechtere Prognose mit nur 57% asymptomatischen Neugeborenen

- Valacyclovir-Effekt:

  - Virusload im fetalen Blut signifikant gesenkt
  - 90% der Feten zeigen noch Virus DNA im Nabelschnurblut

Potentere Therapieoptionen ?

Antivirale Medikamente

New Comers

LETERMOVIR	MARIBAVIR
Efficacity	
- **Very high activity** in vitro - **Prophylaxis :** Phase III study: effective to prevent clinically significant CMV infection in CMV-seropositive bone marrow recipients[1] - **Preemptive**: in a small phase II study > 60% efficacy to achieve undetectable CMV DNA in blood in transplant recipients [2]	- **High activity** in vitro - **Prophylaxis:** failed to prevent CMV infection in phase III study in bone marrow recipients[3] - **Preemptive:** Phase II 67% efficacy to achieve undetectable CMV DNA in blood in transplanted patients with refractory or resistant CMV infection[4]
Toxicity	
- **Safe with minimal adverse effect** - **No Teratogenicity:** in animal studies	- **Well tolerated.** - **Teratogenicity :** lack of data
Approval	
- FDA & European Medicines Agency - Approval for prevention of CMV infection and disease in allogeneic stem cell transplant patients	- 0

1=Marty FM et al, 2017, NEJM; 2=Stoelben S et al, Transpl Int, 2014; 3= Marty FM et al, Lancet Infect Dis, 2011; 4= Papanicolaou GA et al, CID, 2018

Cymeval III Studie geplant

CYMEVAL III Trial: phase II randomized, double blinded, multicenter

Rationale: 35% risk of any sequelae in the 1st trimester group [1]

-Primary Objective: to demonstrate that Letermovir increases the proportion of neonates with a negative CMV PCR in neonatal blood compared to Valacyclovir

-Primary End point: proportion of negative CMV PCR (<500 IU/ml) in neonatal blood sampled at birth or in cord blood sampled at termination of pregnancy in each arm

CMV fetal infection (AF+)
AND
CMV maternal infection in the first trimester

Valacyclovir 8g/day **v.** **Letermovir 240 mgx1/day**

(20 tablets daily up until delivery)

46 cases : 23 in each arm

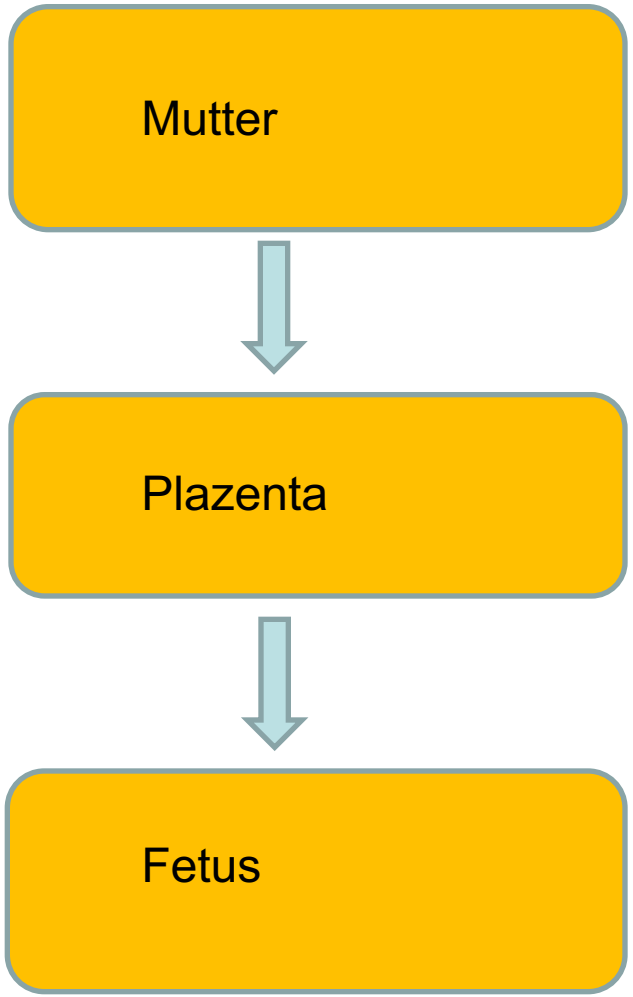
40% difference in outcome :

10% in Valacyclovir arm versus 50% in Letermovir arm

α risk 5% , power 80%

1=Faure-Bardon et al, CID, 2019

Strategien gegen CMV Infektion des Feten



Expositions prophylaxe

Hygiene information

Prävention der Transmission so rasch als möglich

Hyperimmunglobulin bis 20.SSW

Valacyclovir ?

Amniocentese

Prävention von Infektionsfolgen

Valacyclovir hochdosiert

Potentere Substanzen ?

Danke für die Aufmerksamkeit!