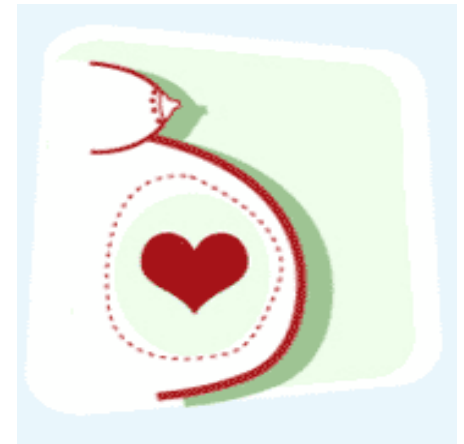


Virusinfektioner hos gravide og neonatale

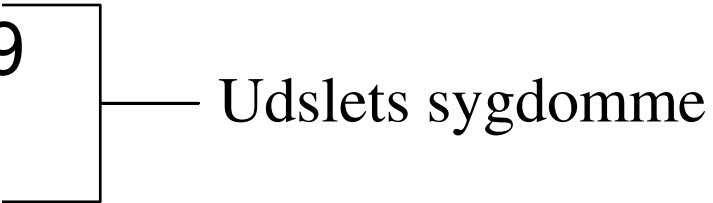
Aspekter ved infektionsdiagnostik

Inge Panum

DSKM - 23. november 2010



Problematiske virusinfektioner i forbindelse med graviditet og fødsel

- Parvovirus B19
 - Rubella virus
 - Cytomegalovirus
 - Herpes simplex virus
 - Varicella zoster virus
 - Hepatitis B virus
 - HIV
- Udslets sygdomme
- 

Kongenitte syndromer

- **Kongenit rubellasyndrom**
- **Kongenit cytomegalovirus syndrom**
- **Kongenit varicella syndrom**



Gravide og infektion

Generelt



- Nogen evidens for en lettere immunosuppression under graviditet
- Især suppression af det cellulære immunforsvar, der er vigtig for bekæmpelse af virus infektioner og visse bakterielle infektioner

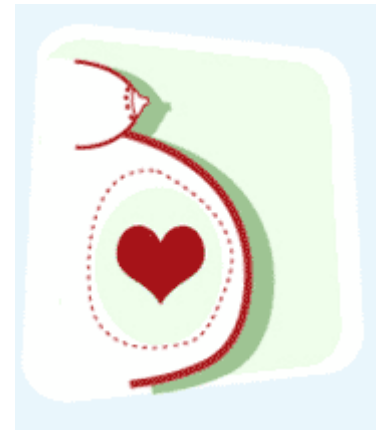
Faktorer med betydning for udvikling af skader hos foster

- Tidspunkt i graviditet for maternal infektion
- Primær infektion/reinfektion/reaktivering
- Gestationsalder ved fødsel



Facts med betydning for diagnostik af kongenitte og neonatale infektioner

- Fra ca. uge 20 danner foster urin
- Fra ca. uge 20 danner foster IgM
- Fra ca. uge 28-32 aktiv transport af IgG fra mor til barn via placenta



Faktorer med betydning for tolkning af resultater ved intrauterin/neonatal infektion

- **Maternelle antistoffer**
 - Fejlopfattes som barnets egne
- **Risiko for falsk positiv IgM**
 - Man fejl-opfatter, at mater har primær infektion
- **Tidspunkt for test**
- **Valg af diagnostisk metode**
- **Kan TORCH bruges???**



Parvovirus B19

”Der er ”lussingesyge” i min søns børnehaven???”



DSKM - 23. november 2010

Parvovirus B19 infektion

- ***Erythema infectiosum*, ”lussinge syge”, 5. børnesygdom**

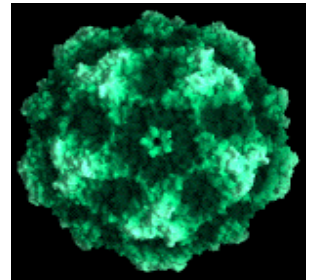
Mild børnesygdom

- selvlimiterende virusinfektion – evt. asymptomatisk
 - udslets sygdom (ledaffektion især voksne)

Epidemiologi

- Inkubationstid 13-18 dage - **smitter før udslet**
- Smitte via luftvejssekret, **kræver tæt kontakt**
 - ved blodtransfusion, ved knoglemarvs-transplantation, og **via placenta**
- Ca. 2/3 af voksne er immune (66% har IgG antistoffer)
- Årlige udbrud med epidemier hver 3.-4. år

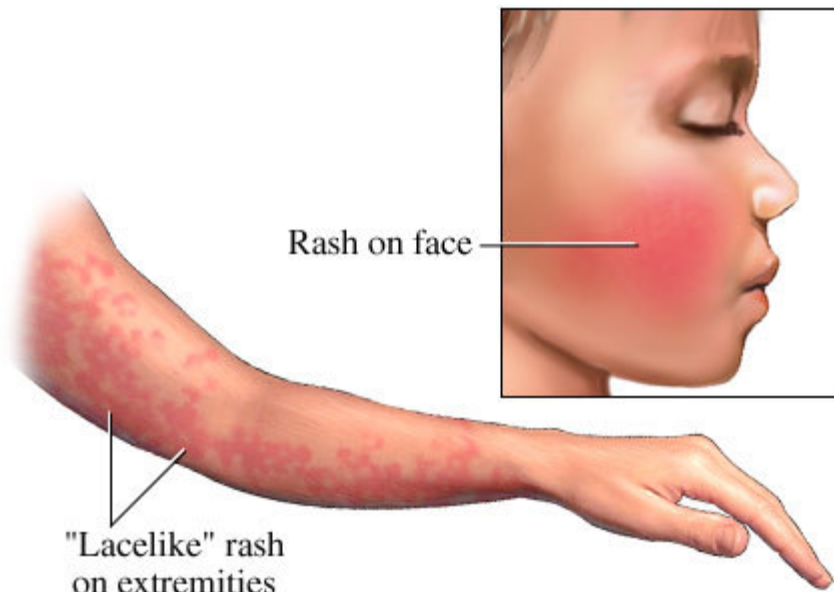
- Infektionen er **ikke anmeldelsespligtig**

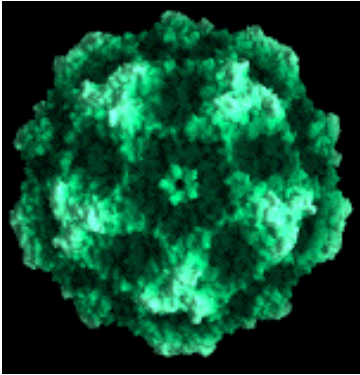


B19 Rash



DSKM - 23. r





Human Parvovirus B19

Virus karakteristika

- **Lille enkeltstrenget, nøgent DNA virus**
- **Inficerer celler via blodgruppe P antigen**
 - Har man ikke denne receptor – kan man ikke få parvovirus infektion
 - Inficerer især celler i deling
 - Inficerer overvejende erycytforstadier

Parvovirus B19 infektion under graviditet



Hvor stor er risikoen for fosterskader?

DSKM - 23. november 2010

Akut parvovirus B19 under graviditet

- Virus inficerer erytrocytforstadier
→ anæmi hos foster
- 2. trimester abort
 - Hydrops foetalis
→ fosterdød
- 3. trimester fosterdød
 - Uden hydrops



B19 infektion under graviditet

- ca. 1/3 af fostrene smittes med B19
- De første 20 uger øges risiko for fosterdød med 10%
- Risiko i hele graviditeten



Parvovirus B19



★ **Erhvervsmæssig risiko under B19 epidemi**

Blandt 2000 gravide pædagoger:

12 vil miste foster (fosterdød)

2 foster vil udvikle hydrops foetalis

1 vil miste foster (fosterdød)

Minimums tal:

Fosterdød i 1. og 3. trimester pga. B19 er ikke indregnet.

Risiko reduceres med en faktor 10 udenfor epidemi

B19 udløst Hydrops Fetalis



Diagnostik af akut parvovirus B19

Primært en serologisk undersøgelse:

- Blodprøve undersøges for B19 IgM og IgG
Evt. suppleres med B19 DNA påvisning



HUSK: Klinisk diagnose er alt for usikker



Tolkning af serologien

I :Akut B19:

- IgM pos og IgG pos/IgG neg (B19 DNA positiv)

Husk: Symptomgivende B19 – ofte både IgM og IgG positiv

II: Tidligere B19 - Immun:

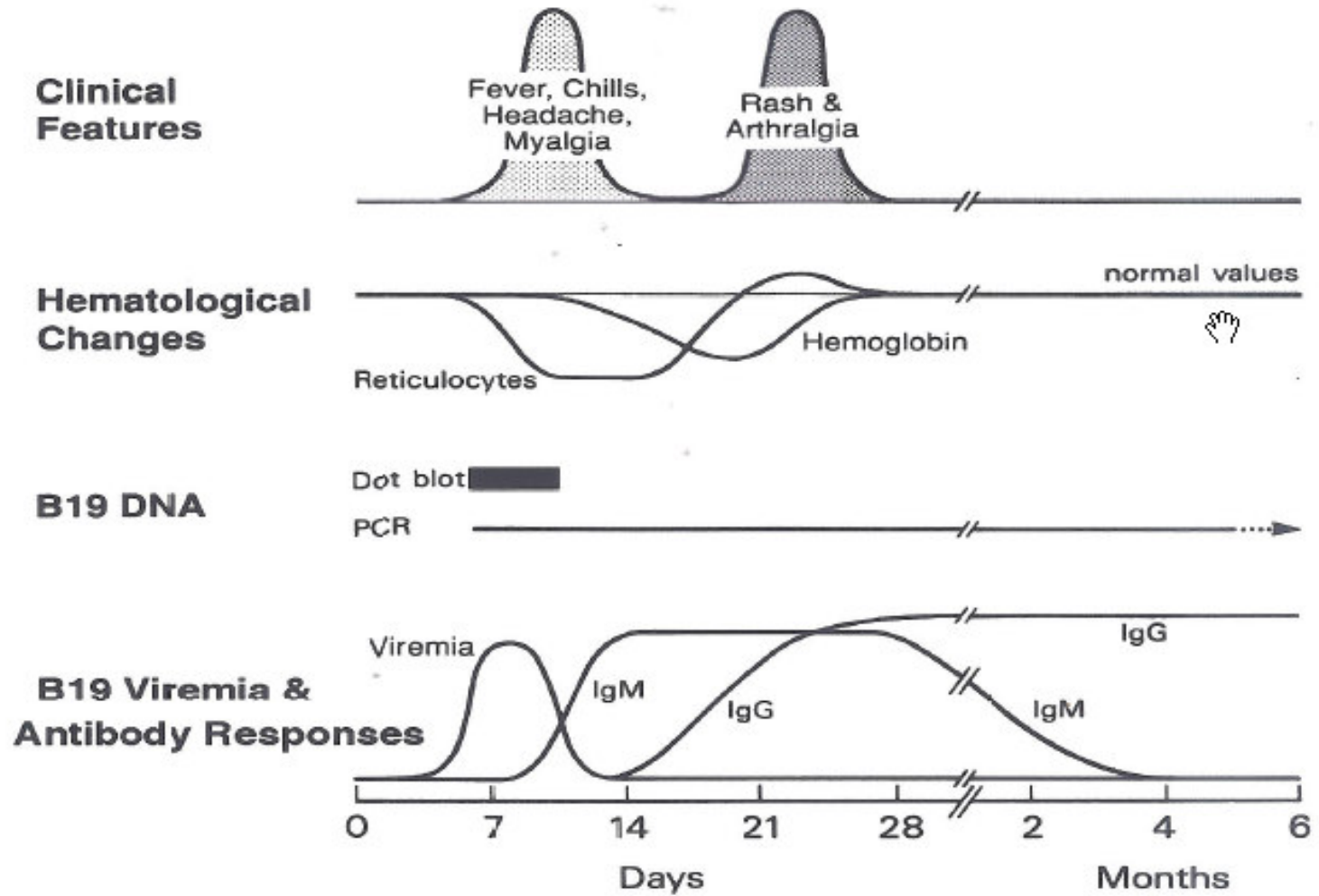
- IgM neg og IgG pos

III: Ingen Tidligere/ingen nuværende/inkubationsfase:

- IgM neg og IgG neg ~ ikke-immun, modtagelig/allerede smittet

HUSK: Negativ Serologi og eksposition – ny prøve efter 2-3 uger

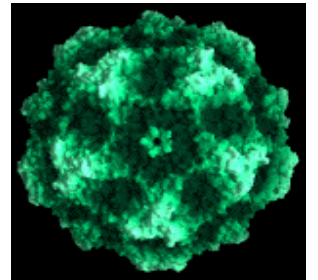
Forløbet af akut B19 infektion:



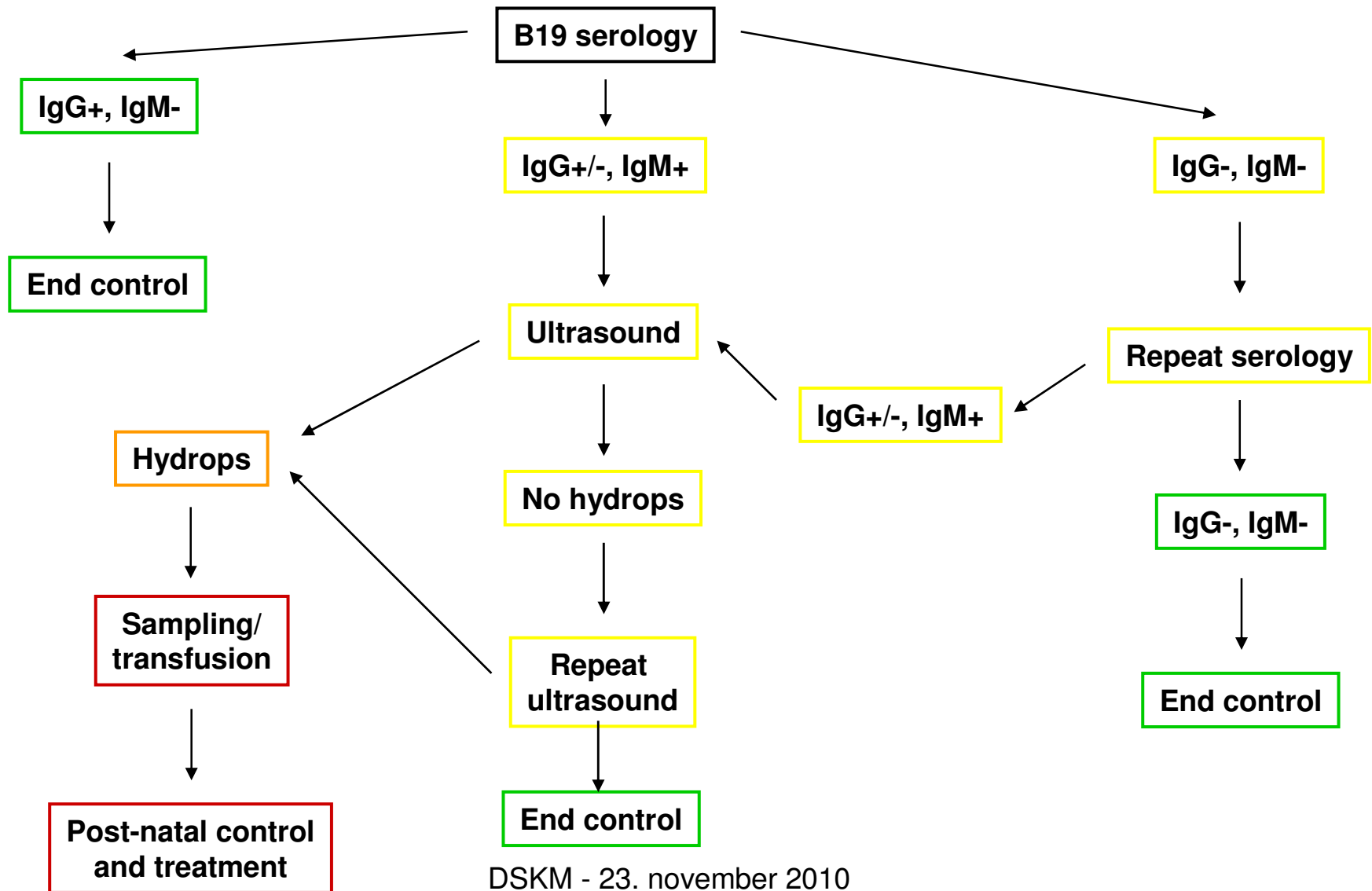
Akut parvovirus B19 under graviditet

Hvad gør man? Kan man gøre noget?

- Henvisning til fødested med henblik på ultralydsscanning
- De fleste tilfælde af hydrops foetalis vil indtræde i løbet af 12 uger fra maternelle infektion
- Hydrops foetalis kan behandles med intrauterin transfusion



Flow-skema for udredning ved mistanke om (eksposition for) akut B19 i graviditet



Akut parvovirus B19 under graviditet

Hvad gør man?? Hvad ved man??

- Der er ingen evidens for misdannelser
 - Ingen indikation for provokeret abort
- Risikoen er for abort/hydrops/fosterdød
 - Er **størst** ved infektion de første 20 uger
 - **Men** risikoen fortsætter i hele graviditeten
 - Risiko for fosterdød i 3. trimester uden hydrops



Risikoen er dog størst ved kontakt til egne børn

Forebyggelse og behandling

Vaccination:

- Vaccine kandidat bestående af kapsid proteiner er udviklet, der medfører neutraliserende antistoffer, men den mangler en komponent af cellulær immunitet

Behandling – ingen specifik behandling:

- **IVIG** – gravide, kronisk anæmi hos immunsupprimerede ptt.
- **Blodtransfusion** - hydrops foetalis, aplastisk anæmi
- **NSAID** ved ledaffektion

Akut parvovirus B19 under graviditet

Forebyggelse af erhvervsmæssig risiko

Ny vejledning fra Arbejdstilsynet jan 2009:

”Hvis en gravid *ikke* er immun, må hun ikke beskæftige sig med arbejde i daginstitutioner eller ved undervisning i børnehave- og førsteklasse (indskoling)”



Husk: Ingen øget risiko for en gravid sygeplejerske

Undtagelse ved tæt kontakt til pt. med aplastisk krise udløst af B19

Rubella og graviditet



DSKM - 23. november 2010

Generelt

- Mild børnesygdom – Rubella – ”røde hunde”
 - Skyldes togavirus - enkeltstrenget RNA virus m. kappe
- Indgår i MFR vaccinen:
 - Siden 1987 - del af det danske børnevaccinations program
 - 15 mdr. og 4 år (siden 2008)
- Udslets sygdom, der klinisk ikke kan skelnes fra en Parvovirus B19 infektion
- **Primær infektion under graviditet kan medføre misdannelser**

Primær rubella under graviditet



Kongenit rubella syndrom (CRS)



Skader på:

hjerte,

Lever, hjerne,

Øjne/ører,

Tanddefekter,

Lav fødselsvægt

Alle

sværhedsgrader

Risiko for kongenit rubella syndrom

- **Risikoen forekommer i de første 16 uger**
- Efter 16. uge er risikoen meget lille
- Seronegative gravide følges op med ny rubella serologi ved udgangen af 16. uge
- Reinfektion kan forekomme (ingen risiko for foster – dvs. ikke årsag til CRS)

Risiko ved rubella under graviditet

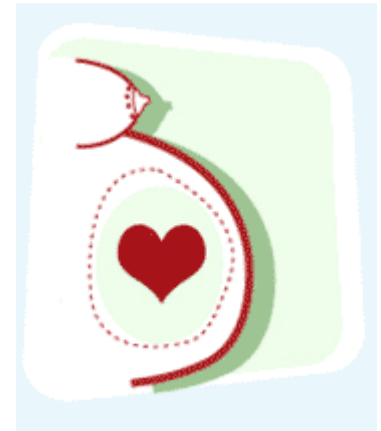
GA ved infektion	Foster infektion (%)	Fosterskader (%)
< 8 uge	90-100	Hjerte/øje/øre/Neurologiske ? -100%
0-12 uge	80	Hjerte/øje/øre/Neurologiske 67-85%
13-16 uge	40	Døvhed, mental retarderet 33-35%
> 17 uge	50	Døvhed, mental retarderet? Sjælden < 1%

Hvorfor så interessere sig for Rubella??

- I 1996 en større epidemi blandt 19-22 årige
 - Med ca. 220 tilfælde
 - 8 infektioner hos gravide + 1 kongenit rubella
- Tilslutningen til MFR 1 og MFR 2 er stadig for lav og ikke over 90% - og måske faldende (EpiNyt uge 10, 2010).
- Målet er $\geq 95\%$ for at opnå immunitet i befolkningen –såkaldt "*herd immunity*" - så udbrud undgås.

Rubella under graviditet

- Anmeldelsespligt:
 - Rubella hos gravide
 - Kongenit rubella syndrom (CRS)



Siden 1996 er der anmeldt 4 tilfælde af rubella hos gravide – og ingen tilfælde af kongenit rubella syndrom (CRS).

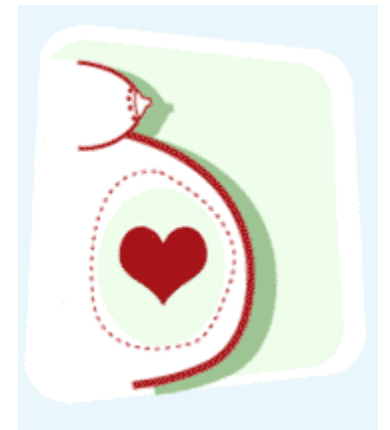
Diagnostik af rubella

Generelt

Diagnosen stilles primært ved serologisk undersøgelse

- **En blodprøve undersøges for IgM og IgG**
 - Ved pos IgM og pos IgG
 - IgG aviditets undersøgelse
 - Høj-avide IgG ~ tidligere infektion
 - lav-avide IgG ~ akut infektion
 - Ved pos IgM og neg IgG
 - Ny prøve til påvisning af IgG serokonversion
 - IgG serokonversion ~ akut infektion
 - Manglende IgG serokonversion – uspecifik IgM

Diagnosen kan også stilles ved PCR på svælgsekret eller urin



Diagnostik af intrauterin rubella

Prænatal diagnostik

Ved primær rubella i 1. trimester:

- Husk: Diagnosen skal bekræftes ved IgG serokonversion eller IgG aviditets test



IgM måling på foster blod:

- Foster IgM produktion fra ca. 20. uge

PCR på fostervand:

- Foster urinproduktion fra ca. 20. uge



Diagnostik af kongenit rubella

postnatal diagnostik

Ved misdannelser forenelige med CRS



- Test blodprøve fra barnet for IgM:
 - Ved CRS ses langvarig IgM positivitet
 - Vedvarende IgG positivitet – dvs. udover tid for at klare maternal IgG
- Urin/svælg sekret testes med PCR

CMV og graviditet



DSKM - 23. november 2010

Cytomegalovirus infektion

Generelt

- CMV er et herpesvirus
- Engang inficeret – livslang bærer
- Mulighed for reaktivering
- Ca. 30% smittes det første leveår af sin mor
 - via modermælk
 - Smitte i pubertet via seksuel kontakt
 - Smitte overføres via sekreter, f.eks. Spyt og urin, ved tæt direkte kontakt
- I 30 års alder er ca. 50% sero-positive



Kongenit CMV syndrom

Svære symptomer:

- Microcephali, hepatosplenomegali


Lettere symptomer:

- Nedsat hørelse, lettere mental retardering



Kongenit CMV syndrom

Hyppighed:

- 0,5% af alle nyfødte har kongenit CMV
- 300 børn af en fødselsårgang på 60.000
- 10% er syge ved fødslen ~30 børn
 - 15 skyldes primær infektion
 - 15 skyldes reaktivering
- 10 % har lettere symptomer
 - nedsat hørelse, lettere mental retardering
- 80% er asymptomatiske
- Ca. 30% reaktiverer CMV under graviditet
- En reaktivering  0,05% (0,5 promille) svære skader

Kongenit CMV syndrom

- **Størst risiko ved primær CMV**
 - Symptomer kan være feber, kirtelhævelse, leverpåvirkning – mange asymptomatisk
 - **50% risiko for at smitte foster ved primær CMV**
 - **2 % risiko for at smitte foster ved reaktivering**
 - **Risiko for smitteoverførsel den samme i hele graviditeten**
- Risiko for svære skader af foster er størst tidligt i graviditet, men cerebrale skader ses også sent i graviditet

Diagnostik af CMV-infektion

Generelt

Diagnosen stilles ved serologisk undersøgelse

- IgG serokonversion/IgM seropositivitet
- IgG aviditet (tilgængelig kommerciel analyse)
- evt. suppleret med PCR (blod/urin)
 - Evt. dyrkning



Diagnostik af kongenit CMV

Det anbefales IKKE at screene alle gravide

Prænatalt:

- Fra ca. 20. uge ved PCR på fostervand
- Fra ca. 20. uge måling af IgM på fosterblod
- UL scanning for misdannelser

Postnatalt:

- Diagnose skal stilles inden for de **første to leveuger** – idet mange børn smittes af mor via brystmælk
 - PCR på urin/blod/svælg sekret
 - Undersøgelse for IgM
- Senere kan PCR foretages på PKU kort





Min mor siger, at jeg ikke har haft skoldkopper som barn.



Er det farligt nu hvor jeg er gravid??

Varicella zoster virus - Generelt

- VZV → Skoldkopper
- VZV er et herpes virus
- Livslang infektion
- Kan reaktiveres → herpes zoster

- Ca. 98% født i DK har haft VZV (børnesygdom)
- Ca. 50% født i troperne har haft VZV

- Smitte overføres **let** via dråber fra inficerede personer, f.eks. via host, nys eller fysisk kontakt.

Kongenit Varicella syndrom

- Smitte med VZV uge 9-20
 - 2% risiko for kongenit varicella syndrom
- Smitte efter uge 20
 - Udover risiko for herpes zoster i 2. leveår ingen problemer



Kongenit Varicella syndrom

Karakteristiske Symptomer:

- Chorioretinitis
- Kongenit kataract
- Cerebral cortical atrofi
- Variable grader af atrofi af arme/ben
- Ardannelse af hud



Mistanke om VZV infektion under graviditet

- Ukendt immunstatus og massiv udsættelse for VZV
 - En blodprøve til immunstatus
 - VZIG gives til en seronegativ uanset GA
 - Forebygger svær sygdom/ fosterskader
 - Vaccination efter endt graviditet
- Klinisk VZV (pos skrab) – aciclovirbehandling



EPI-NYT 4/2005

Eksposition for VZV under graviditet

Gravid med ukendt status og et ikke-immunt barn, der er eksponeret for skoldkopper:

- *Barnet (> 1 år) tilbydes vaccination og den gravide testes for antistoffer*
- *Er den gravide negativ og barnet alligevel udvikler skoldkopper gives VZIG*

EPI-NYT 45/2005



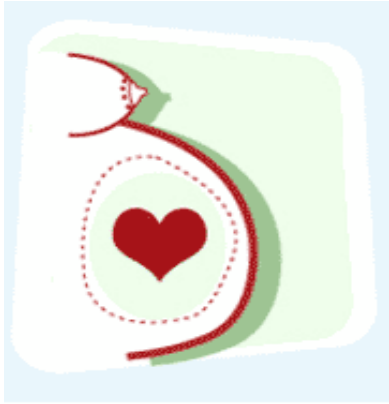
Livstruende Neonatal varicella

Ved Varicella ~ skoldkopper hos mater
1 uge før fødsel – 4 uger efter fødsel



Neonatal varicella

Forebygges ved at give nyfødte varicella
zoster immun globulin (VZIG)



Min kæreste har ofte udbrud af
genitalherpes –
jeg har aldrig haft herpes!!

Er det farligt, nu hvor jeg er gravid?

DSKM - 23. november 2010



Herpes simplex virus infektion

- **Neonatal herpes** er en livstruende sygdom
- Med stor risiko for permanente handicaps
- Hyppighed i DK er 5/100.000

- Erhverves i forbindelse med vaginal fødsel:
 - ved **Primær Herpes simplex** infektion hos den fødende
 - Meget sjælden erhvervet intrauterint

Hyppighed af HSV i DK

30% pos for HSV-2 og 80% pos for HSV-1 antistoffer

PRIMÆR HERPES GENITALIS UDBRUD HOS KVINDER

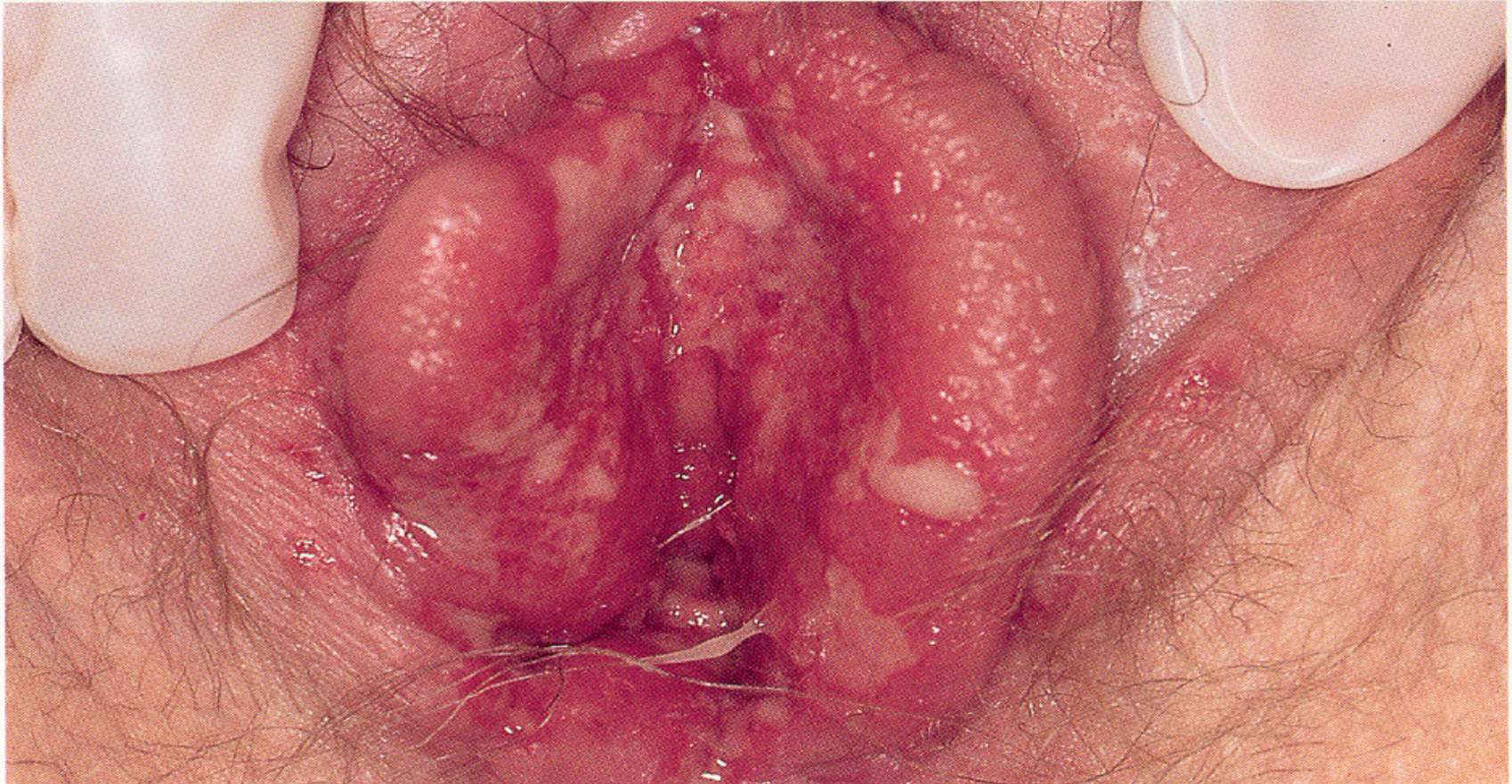


Fig. 4 Voldsomt ødem af genitalslimhinden med multiple sår.

HSV infektion under graviditet

- Ved primær genitalherpes infektion på/tæt ved fødselstidspunktet (dvs. manglende antistoffer)



Stor risiko for perinatal smitte → 30-40%



- Elektivt sectio



Behandling af HSV infektion under graviditet I

Primær/non-primær genital herpes:

(non-primær ~ antistoffer mod anden type)

- Behandling med aciclovir 200 mg x 6 i 5 dage
- Infektion efter 34. uge overvejes sectio
 - Med mindre type-specifikke antistoffer er fremkommet

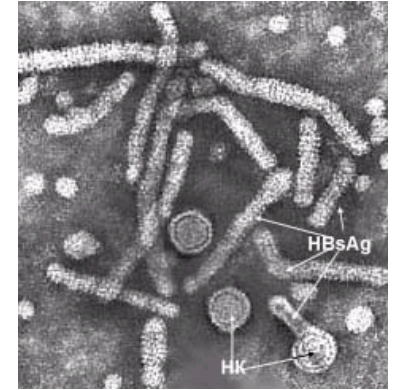


Behandling af HSV infektion under graviditet II

Recidiverende genital herpes (type-specifike antistoffer)

- Dvs. >2 udbrud i graviditeten
- Overveje profylaktisk aciclovir-behandling 4 uger før termin - 400 mg x 2
- Klinisk udbrud på fødselstidspunkt – sectio??

Graviditet og Hepatitis B infektion



HBsAg bærertilstand hos gravide

- Risiko for smitte af barn ved fødsel op til 95%
- Risiko for kronisk HBV ved perinatal smitte
 - Ca. 80-90%
- Forebygges med HBV-vaccination + HBV-immunglobulin – straks efter fødsel

Dvs. meget vigtigt at screene gravide

Graviditet og Hepatitis B infektion

Et toårigt Screenings Projekt:

1. nov. 2005 – 31. oktober 2007 afslørede, at 371 gravide var HBsAg pos

Siden 1. nov. 2007 screenes alle gravide

I 2008 blev 200 gravide fundet HBsAg pos – EPI-NYT 4/2010

I 2009 blev 176 gravide fundet HBsAg pos – EPI-NYT 21/2010

Til sammenligning var antallet af anmeldte HBsAg positive ptt. (kronisk HBV):

2004 - 124 tilfælde

2005 - 139 tilfælde

2007 - 251 tilfælde

2008 - 179 tilfælde

2009 - 138 tilfælde

DSKM - 23. november 2010



Graviditet og HCV

- HCV PCR pos mødre med høj viral load kan smitte barnet perinatalt – 5-10%
- Barnet følges med anti-HCV, HCV-PCR ved fødsel, 3 mdr., 12 mdr. og evt. 18. mdr.
- Barnet må gerne ammes

- To tilfælde af smitte fra mor/nyfødt barn er anmeldt i 2009 – EPINYT 19/20 2010

Graviditet og HIV

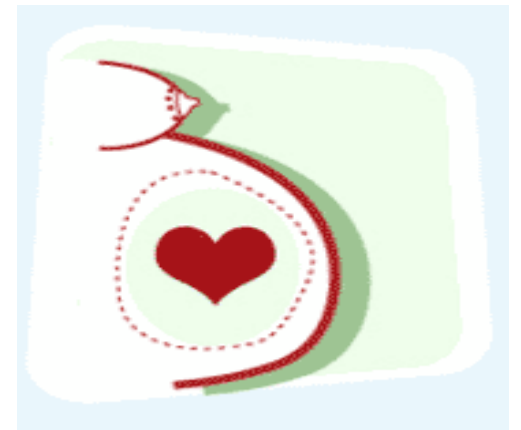
- HIV-screening af gravide er genindført jan 2010
- HIV-pos mødre kan smitte barnet perinatalt
- Anti-retroviral nedsætter risiko – således at ingen børn i DK er født HIV-pos, hvis mor har været kendt HIV-pos og behandlet
- Amning frarådes
- Barnet følges med antistoffer og HIV DNA evt. HIV-RNA
 - Positivt antistof respons udover 18 mdr. taler for at barnet er smittet.

Overvejelser i forbindelse med diagnostik

- 1: Primær eller reaktivering
- 2: "problemer" med maternelle antistoffer
- 3: Hvor kan virus findes?
- 4: Det mest optimale tidspunkt for diagnostik (foster IgM, foster urinproduktion)
- 5: Den mest optimale metode
- 6: Kan Torch bruges?
- 7: Værdien af en "booking sample"

Nyttige hjemmesider

- www.DSOG.dk
- www.infpreg.se
- www.SST.dk
- www.AT.dk
- www.SSI.dk



Beregning af risiko under B19 epidemi

Antagelser

- 60% er immune pga. tidligere B19 infektion
- 40% modtagelige
- 30% af de modtagelige gravide pædagoger serokonverterer
- 10% mister foster ved infektion uge 0-20
- 3% udvikler hydrops foetalis ved infektion uge 9-20

Rubella og erhvervsmæssig risiko

At-vejledning – januar 2009 (erstatte februar 2002)

”Kvinder i den fødedygtige alder bør lade sig vaccinere straks, når de bliver ansat i børneinstitutioner og på skoler, hvis de ikke er immune, og heller ikke er vaccineret. Gravide bør ikke blive vaccineret. Så snart en ikke-vaccineret kvinde finder ud af, at hun er gravid, bør hun få taget en blodprøve for at finde ud af om hun er immun. Hvis hun ikke er immun, skal arbejdsgiveren sætte hende til andet arbejde. Hvis det ikke er muligt, skal hendes egen læge fraværsmelde hende.”

CMV og erhvervsmæssig risiko

At-vejledning – januar 2009 (erstatte februar 2002)

- Pleje af børn i førskolealderen i børneinstitutioner kan udgøre en risiko for smitte.
- Medarbejderen kan selv forebygge smitteoverførsel ved at sørge for bl.a. god håndhygiejne, ikke at spise af samme bestik som børnene eller af deres levnedemad og omhyggeligt at bortskaffe brugte bleer.

VZV og erhvervsmæssig risiko

At-vejledning – januar 2009 (erstatte februar 2002)

- Gravide må ikke få skoldkopper de første 20 uger.
- Gravide, ved udbrud i daginstitution og skoler, der er uvidende om immunstatus fraværsmeldes indtil, svar på blodprøve foreligger.
 - Immune kan genoptage job
 - Ikke-immune gives VZIG (uanset graviditetsuge), og genoptager først job uge 21.
- Kvinder i den fødedygtige alder, uvidende om immunstatus, bør testes ved ansættelse i børneinstitutioner og skoler.
 - Ikke-immune bør vaccineres.