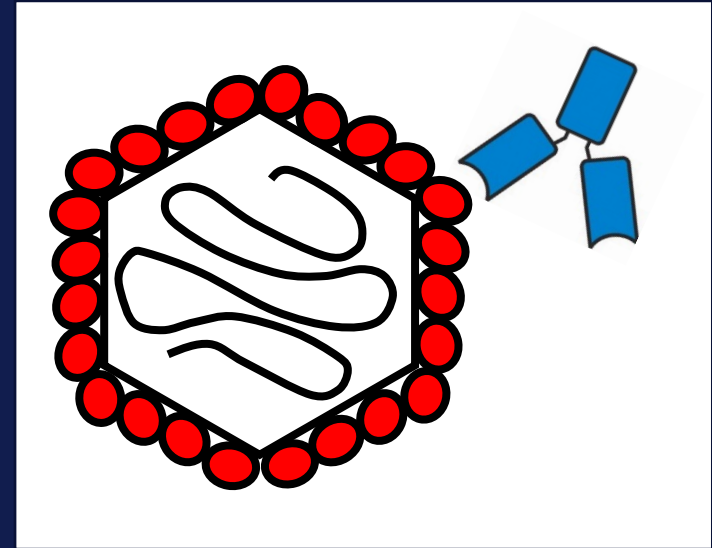
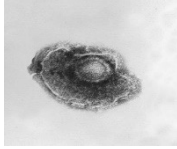


B19V und CMV in der Schwangerschaft: Hohes Komplikationsrisiko trifft auf komplizierte Labordiagnostik

Assoc.Prof.Priv.Doiz.Dr. Lukas Weseslindtner
Zentrum für Virologie
Medizinische Universität Wien



Überblick



VZV
Varicella-Zoster Virus

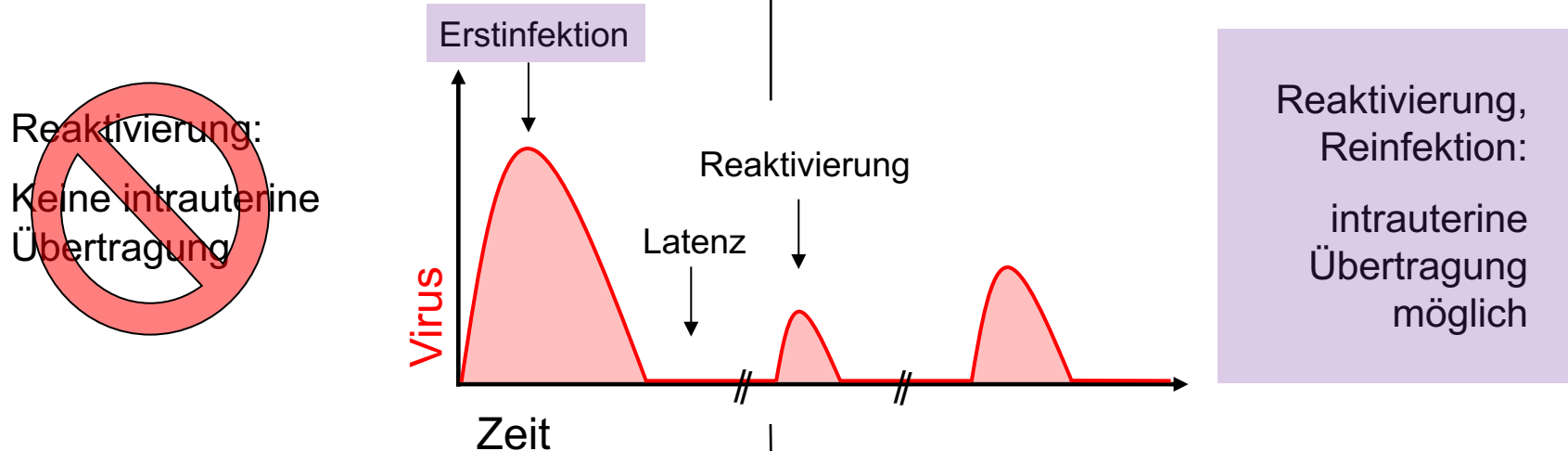


CMV
Cytomegalie Virus

Herpesviren

Seroprävalenz im gebärfähigen Alter:
~70-90%

Seroprävalenz im gebärfähigen Alter:
~40%-90%
(regional, sozioökonomisch)

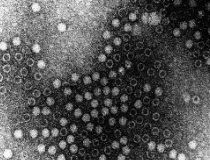
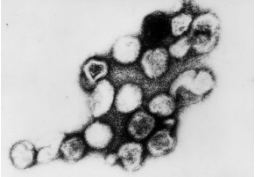


aktive Impfung & Hyperimmunglobulin

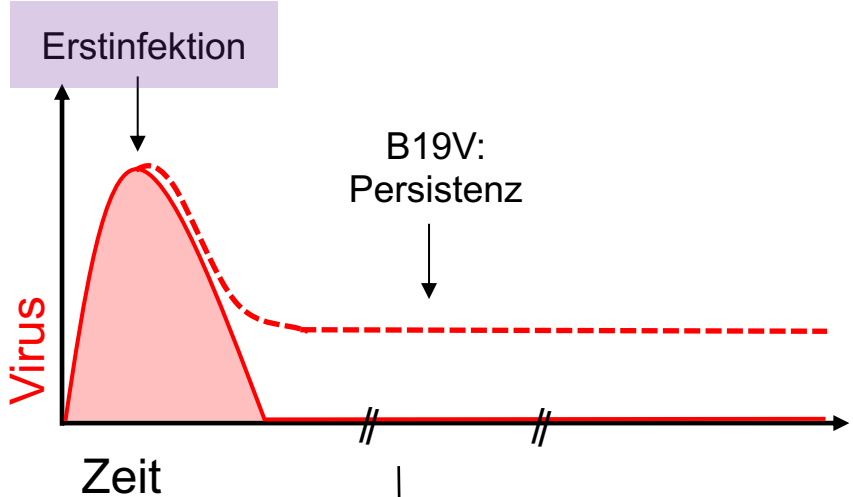
Hyperimmunglobulin?



Überblick

	<p>B19V Parvovirus B19</p>		<p>RuV Rubella Virus</p>
<p>Parvoviridae</p>		<p>Togaviridae</p>	
<p>Seroprävalenz: ~50-80%</p>		<p>Seroprävalenz: ~80-90% (Impflücken)</p>	

Intrauterine Übertragung im Rahmen der Primärinfektion (Persistenz?)

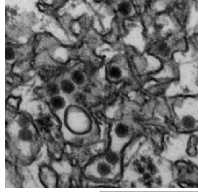


keine Impfung

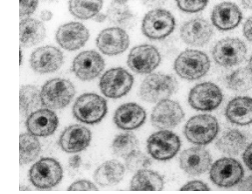
aktive Impfung



Überblick



ZIKV
Zikavirus



HIV
Humanes Immundefizienz Virus

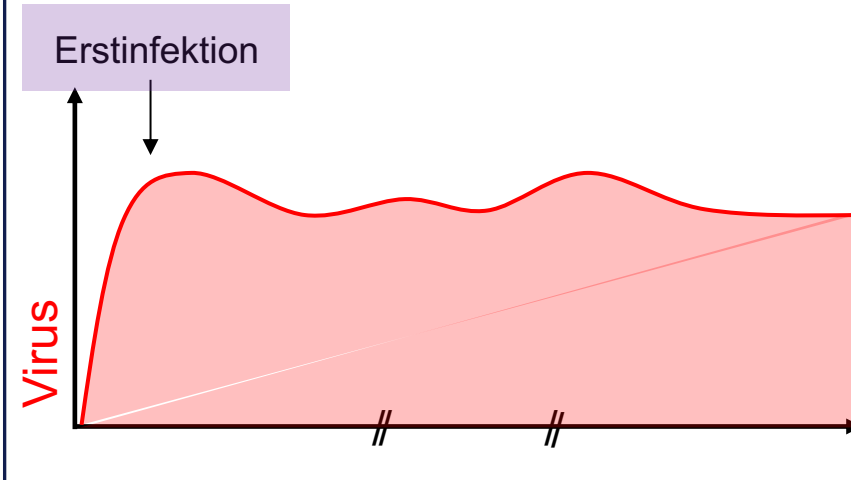
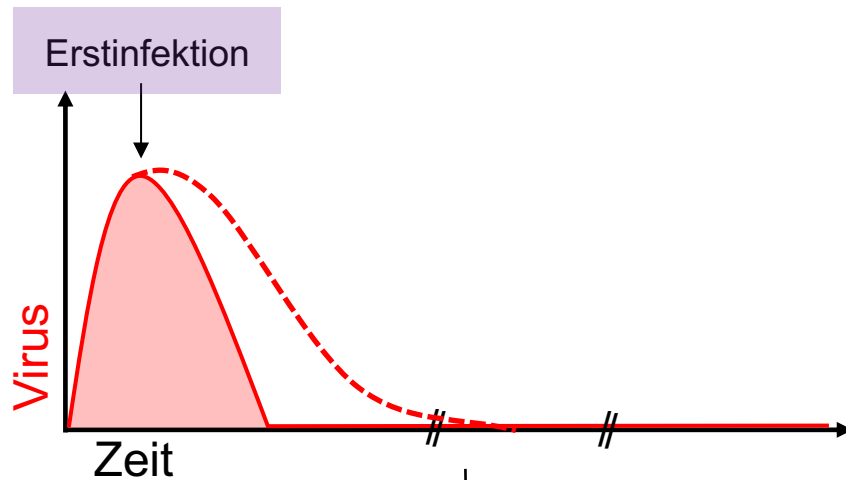
Flaviviridae

Retroviridae



bei uns selten, Reiseassoziiert

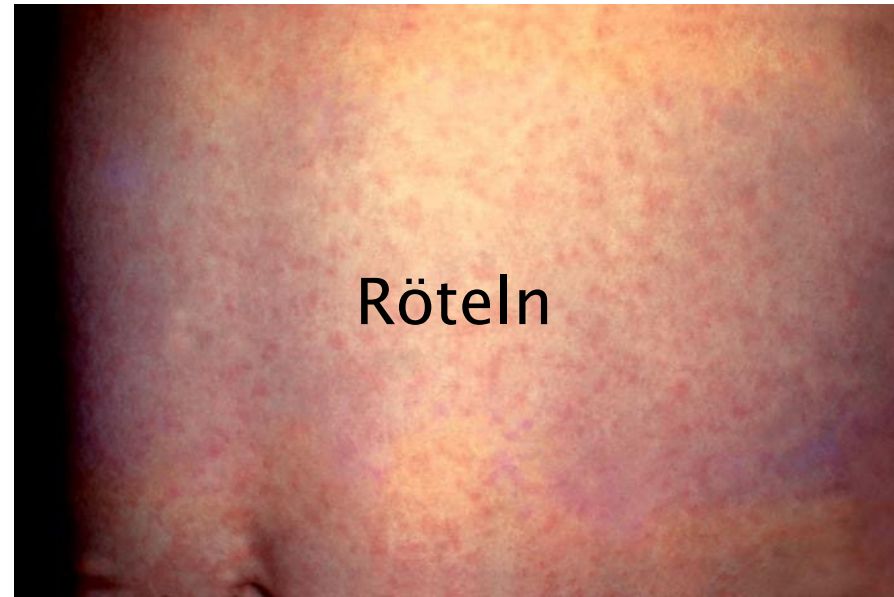
Prävalenz: bei uns ~0,1%,
intrauterine Übertragung selten



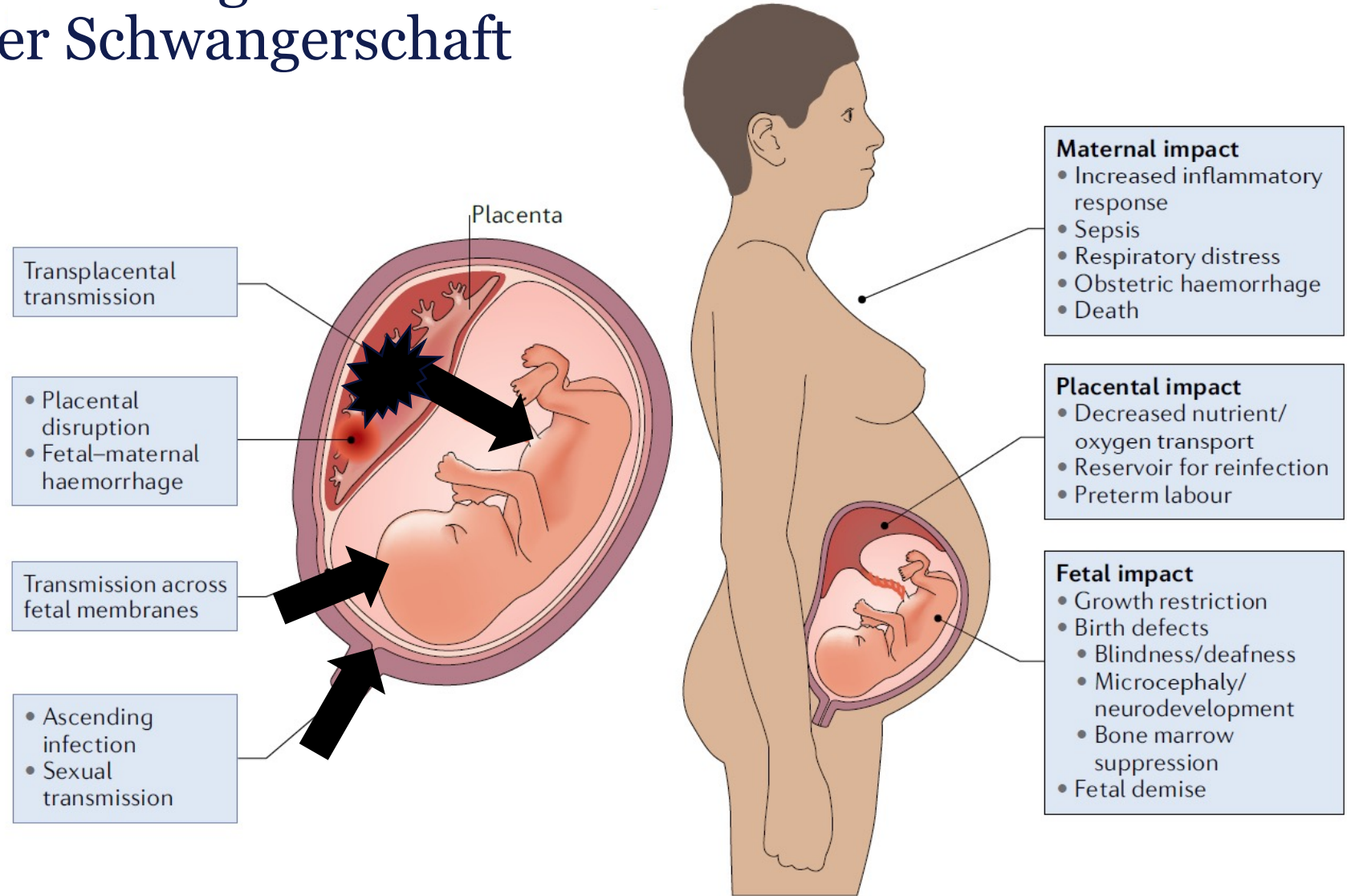
Überblick über klinische Manifestation der schwangerschaftsrelevanten Viren

Virus	Klinische Symptomatik	asymptomatisch	Typische Symptome	Inkubationszeit
Varizellen Zoster Virus	meistens; milde, oligosymptomatische Verläufe möglich	selten	Vesikuläres Exanthem, „Varizellen“, ggf. Pneumonie als Komplikation in der Schwangerschaft	10-23 Tage
Zytomegalie Virus	~10%	~90%	Mononukleose-ähnlich, Fieber, Lymphknotenschwellung, ggf. Hepatitis	20-60 Tage
Parvovirus B19	30%-40%	60%-70%	Makulopapulöses Exanthem, Erythema infectiosum, „Ringelröteln“, ggf. Arthralgien und milde Anämien	7-10 Tage
Röteln Virus	~50%	~50%	Lymphknoten-schwellung (Nacken, hinter den Ohren), makulo-papulöses Exanthem, ggf. Arthralgien	10-21 Tage

Auf welchem Bild sehen Sie Röteln?



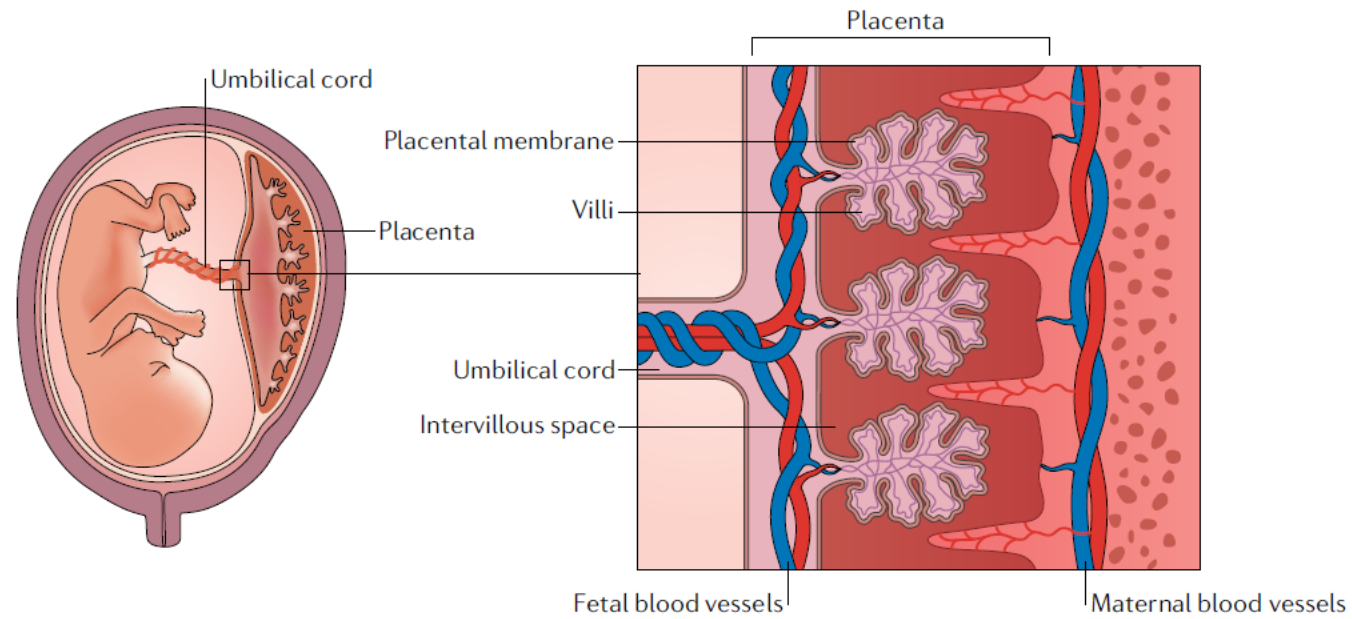
Übertragungswege und Pathogenese von Virusinfektionen in der Schwangerschaft



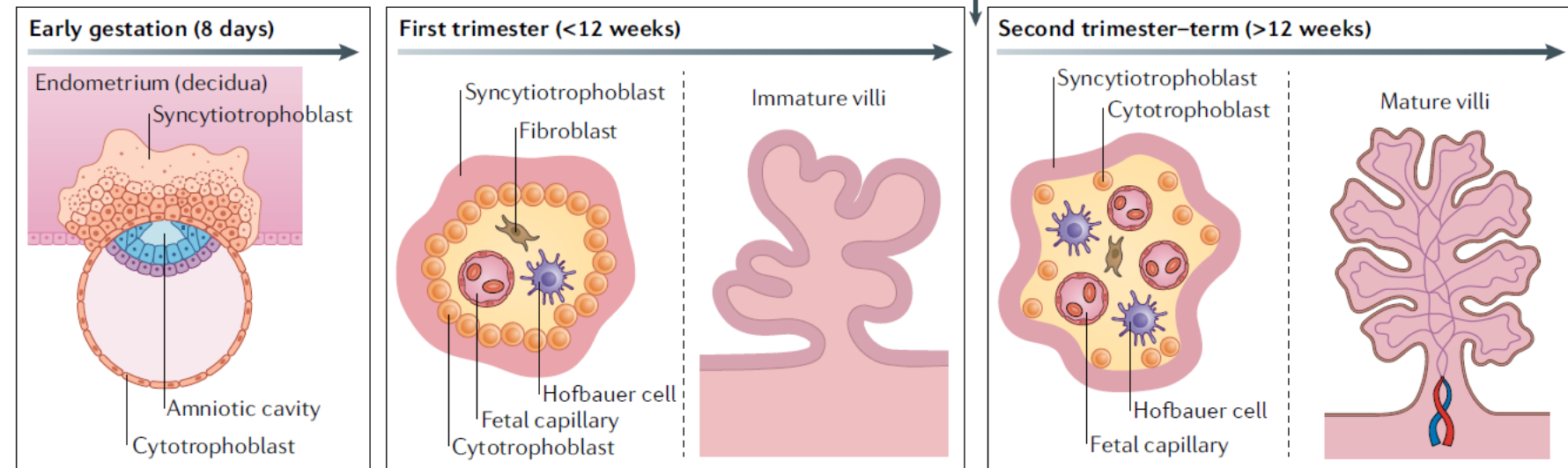
NATURE REVIEWS | MICROBIOLOGY
VOLUME 20 | FEBRUARY 2022 | 67

<https://doi.org/10.1038/s41579-021-00610-y>

Die maternale-fetale Schnittstelle in verschiedenen Stadien

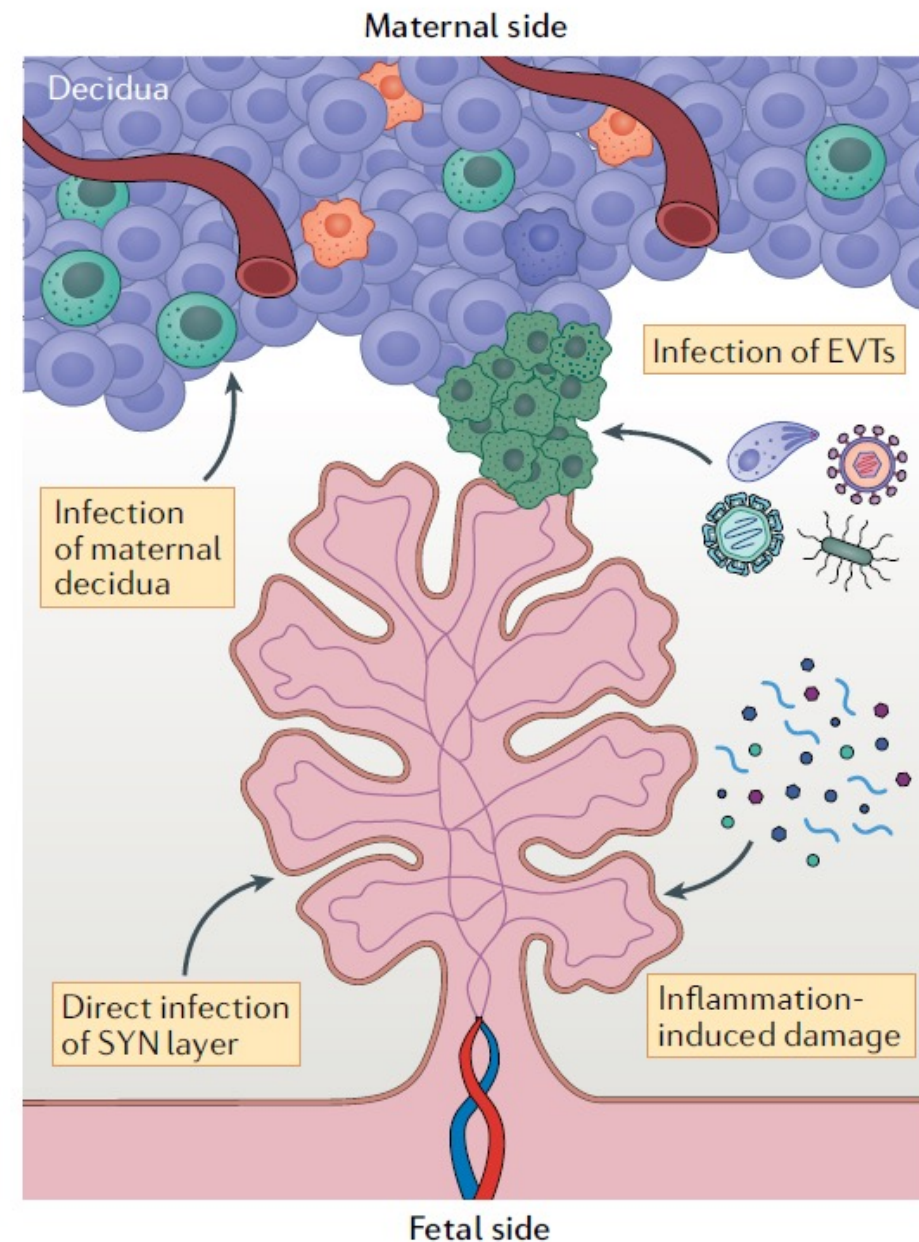


Haemochorial



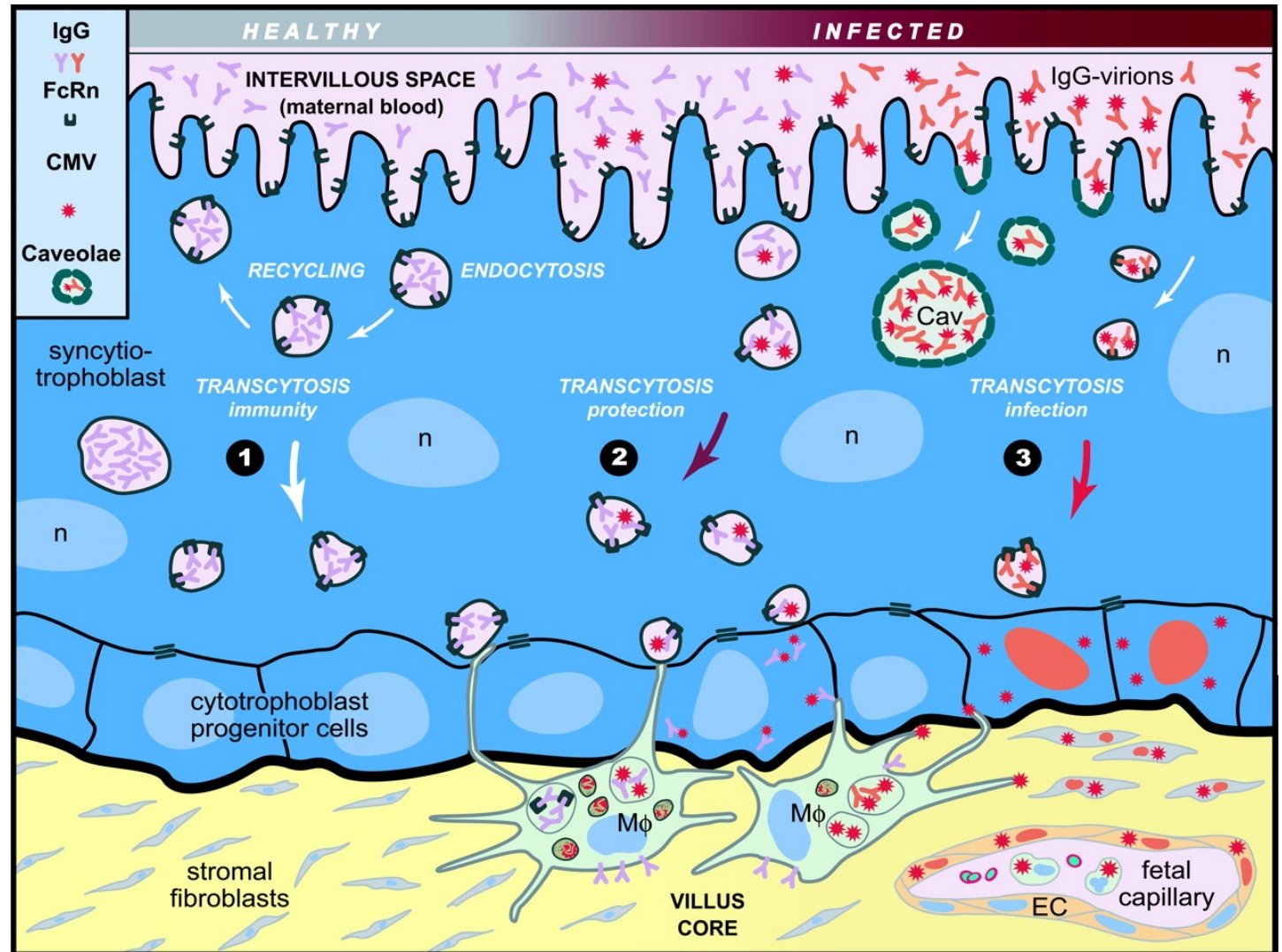
Mechanismen von vertikaler Übertragung

EVT: Extravillous trophoblasts
SYN: syncytium



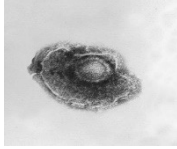
NATURE REVIEWS | MICROBIOLOGY
VOLUME 20 | FEBRUARY 2022 | 67
<https://doi.org/10.1038/s41579-021-00610-y>

CMV:
 Diaplazentare
 Übertragung
 durch „unreife“
 Antikörper?



Maidji et al., 2006

Überblick



VZV
Varicella-Zoster Virus



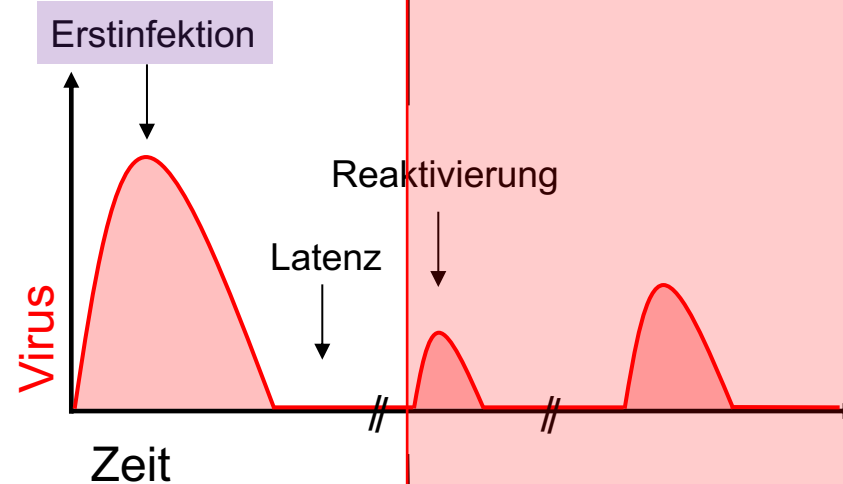
CMV
Cytomegalie Virus

Herpesviren

Seroprävalenz im gebärfähigen Alter:
~70-90%

Seroprävalenz im gebärfähigen Alter:
~40%-90%
(regional, sozioökonomisch)

Reaktivierung:
~~Keine intrauterine Übertragung~~



Reaktivierung,
Reinfektion:
intrauterine
Übertragung
möglich



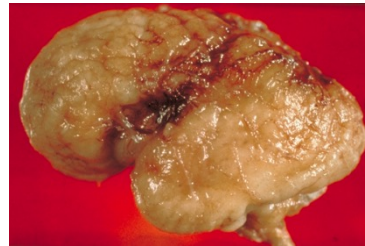
aktive Impfung & Hyperimmunglobulin

Hyperimmunglobulin?



Humane Zytomegalievirus: Primärinfektion in der Schwangerschaft

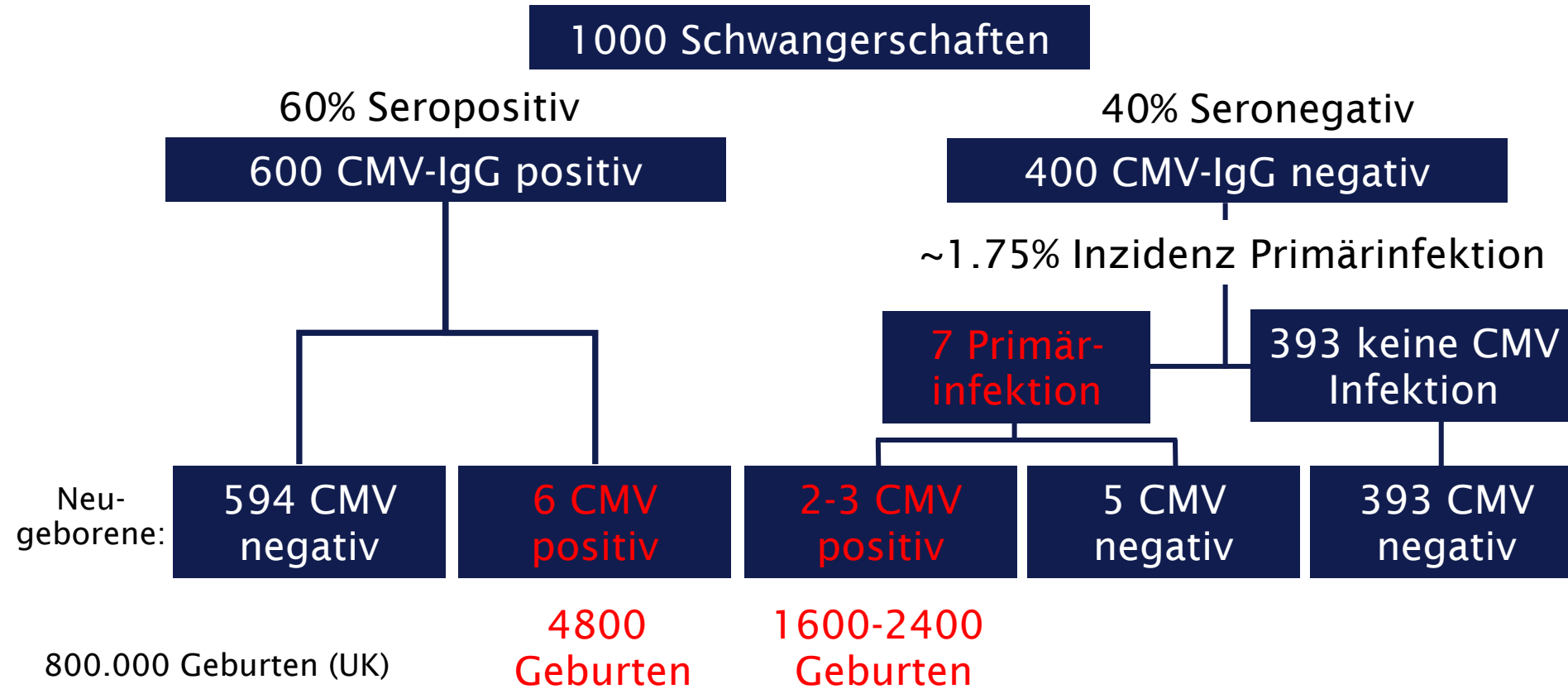
Mikrozephalie
Mindergeburt
Intrakranielle
Verkalkungen
Sensoneurinale
Taubheit



Viszerale Beteiligung:
Hepatitis
Pneumonie
Thrombozytopenie,
Petechien

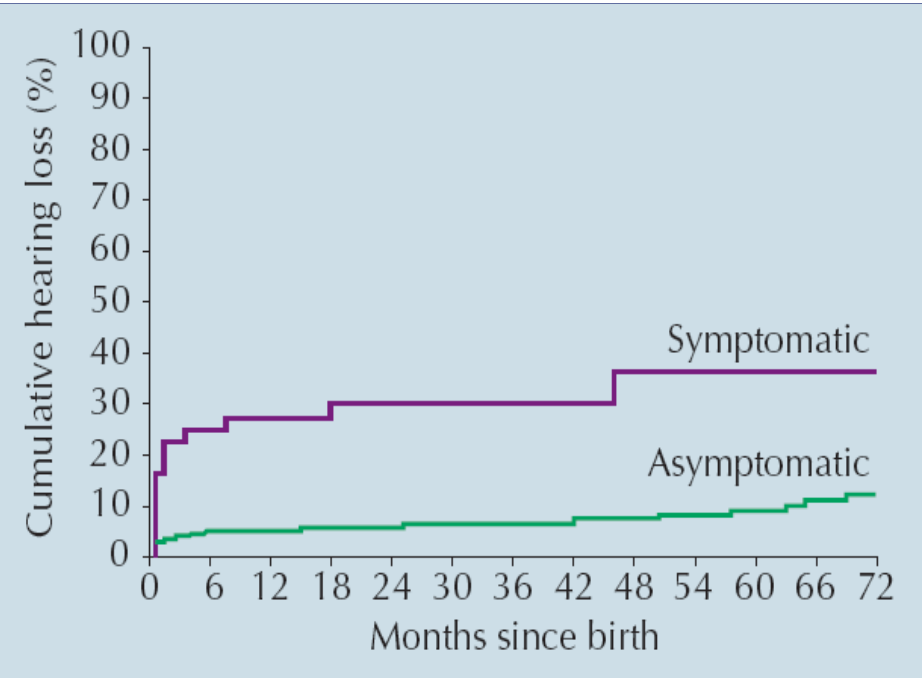


Epidemiologie der vertikalen CMV Infektion am Beispiel UK

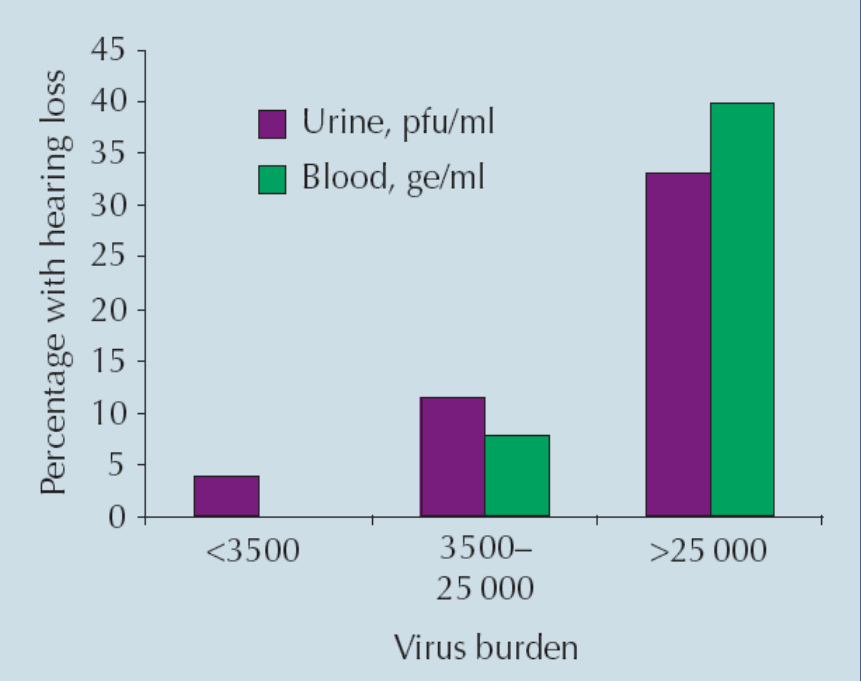


Dollard Rev Med Virol 2007; Cannen Rev Med Virol 2007

Kongenitale CMV Infektion: Hörverlust

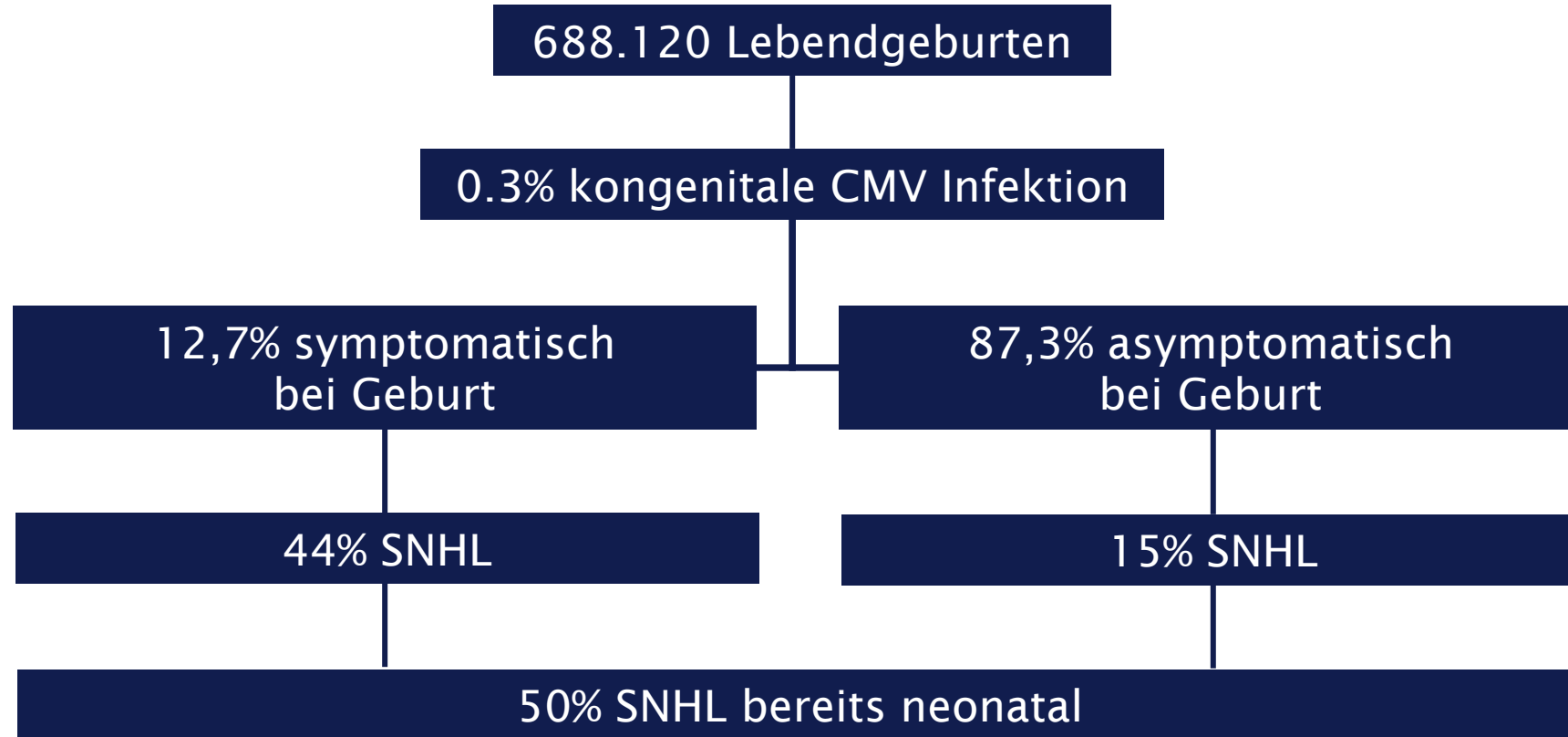


Cumulative increase with age in the number of children who showed hearing loss
 KB. Fowler et al., J. Pediatr. 1999



Relationship between the percentage of children who showed hearing loss and quantity of virus
 SB. Boppana et al., J. Pediatr. 2005

Epidemiologie der vertikalen CMV Infektion am Beispiel UK



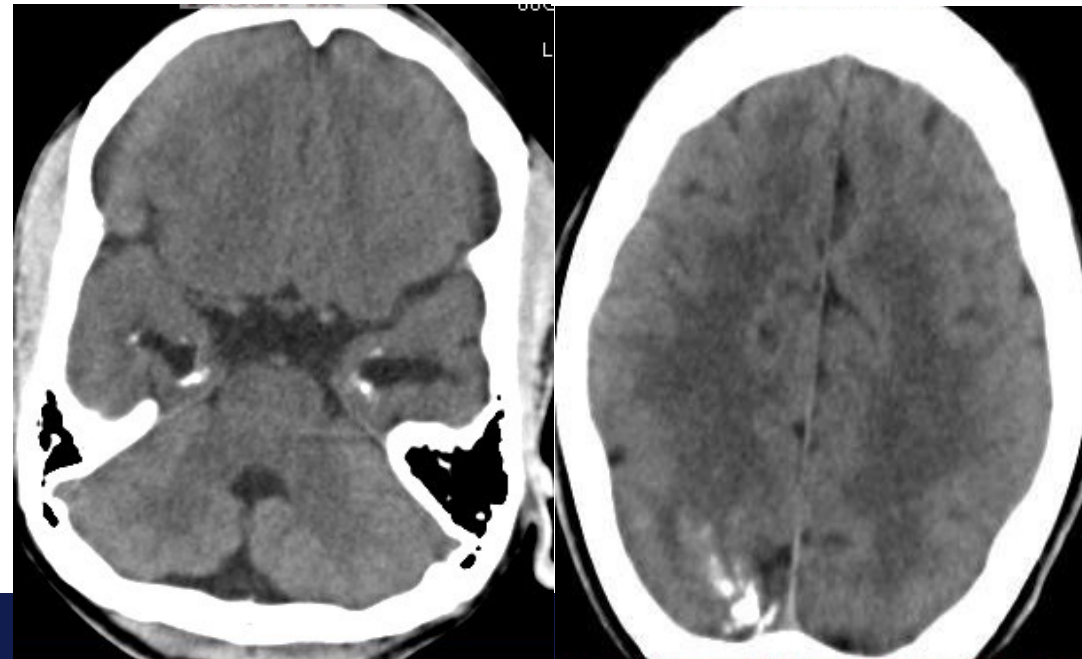
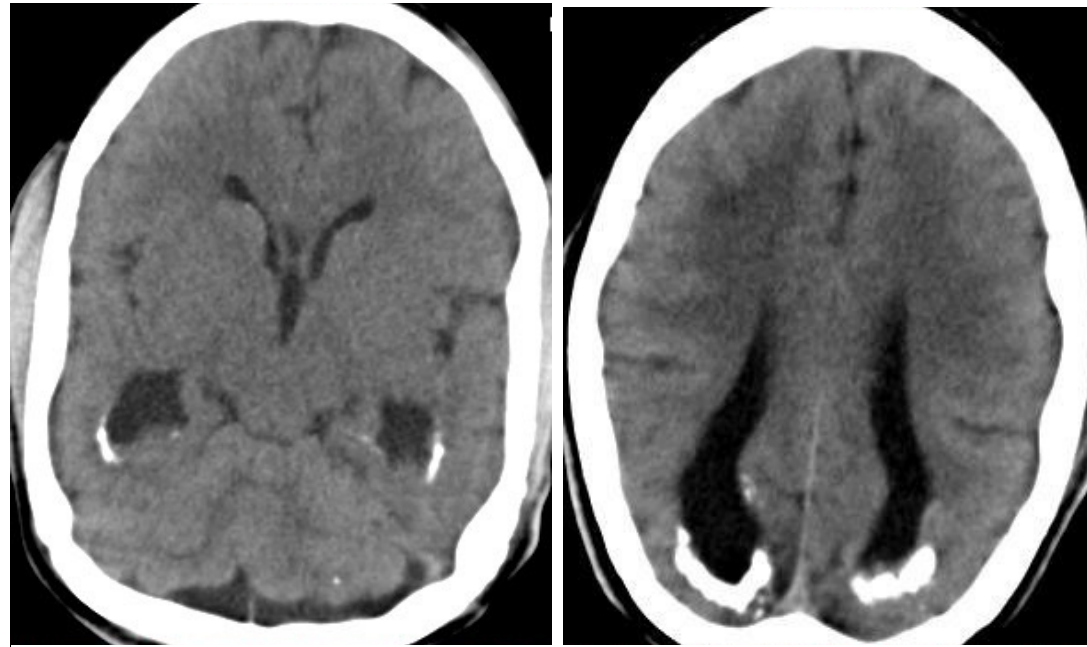
Dollard Rev Med Virol 2007; Cannen Rev Med Virol 2007

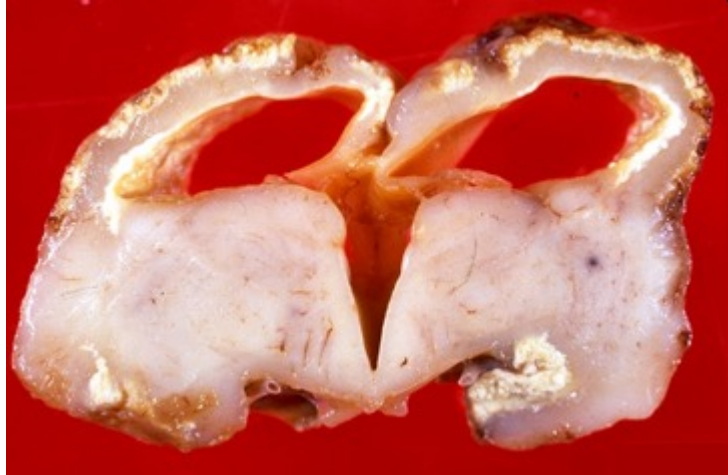
Kongenitale CMV Infektion: Symptome

- Asymptomatisch (90%)
- Symptomatisch (10%):
 - Milde Symptome (5%)
 - Mangelgeburt (chronische Plazentainsuffizienz)
 - Wachstumsstörung / Trinkschwäche
 - Veränderungen des Cerebrums (Sonographie)
 - Sensoneurinaler Hörverlust
 - Verminderter IQ
 - Lernbeeinträchtigungen unterschiedlichen Grades
 - Schwere Symptome (5%)
 - Letalität
 - Mikrozephalie / intrakranielle Verkalkungen
 - Thrombozytopenie / Petechien
 - Bilateraler Hörverlust
 - Hepatitis (Ikterus) / Hepatosplenomegalie
 - Chorioretinitis
 - Pneumonie
 - Motorische oder mentale Entwicklungsstörungen
 - Krämpfe

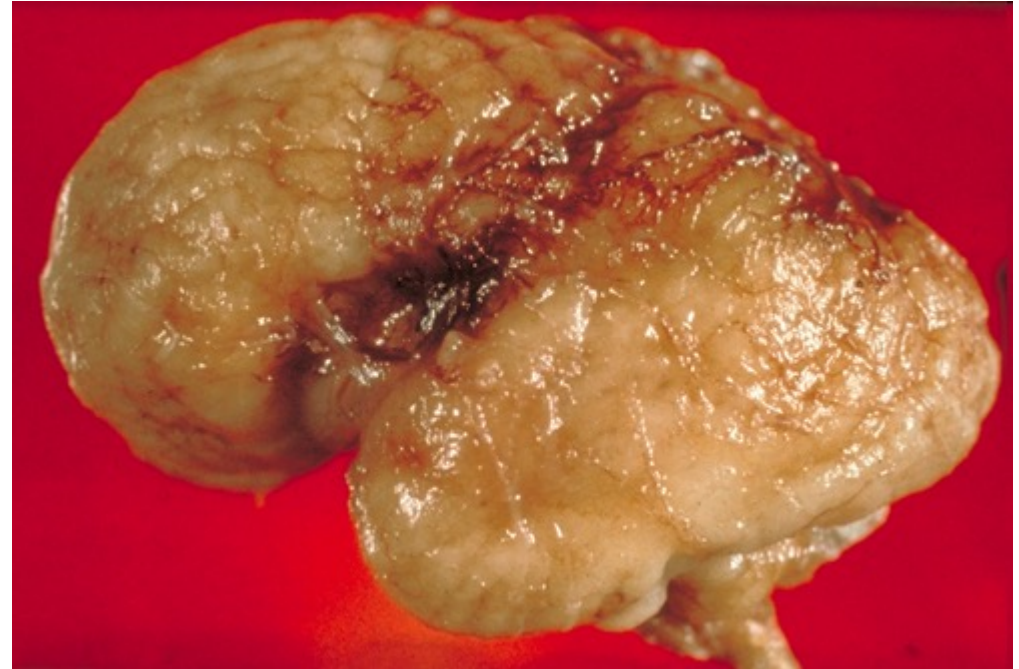


Ventrikeldilatation,
Verlust von weißer
Substanz und
periventrikuläre
Verkalkungen





Periventriculäre und kortikale Verkalkungen

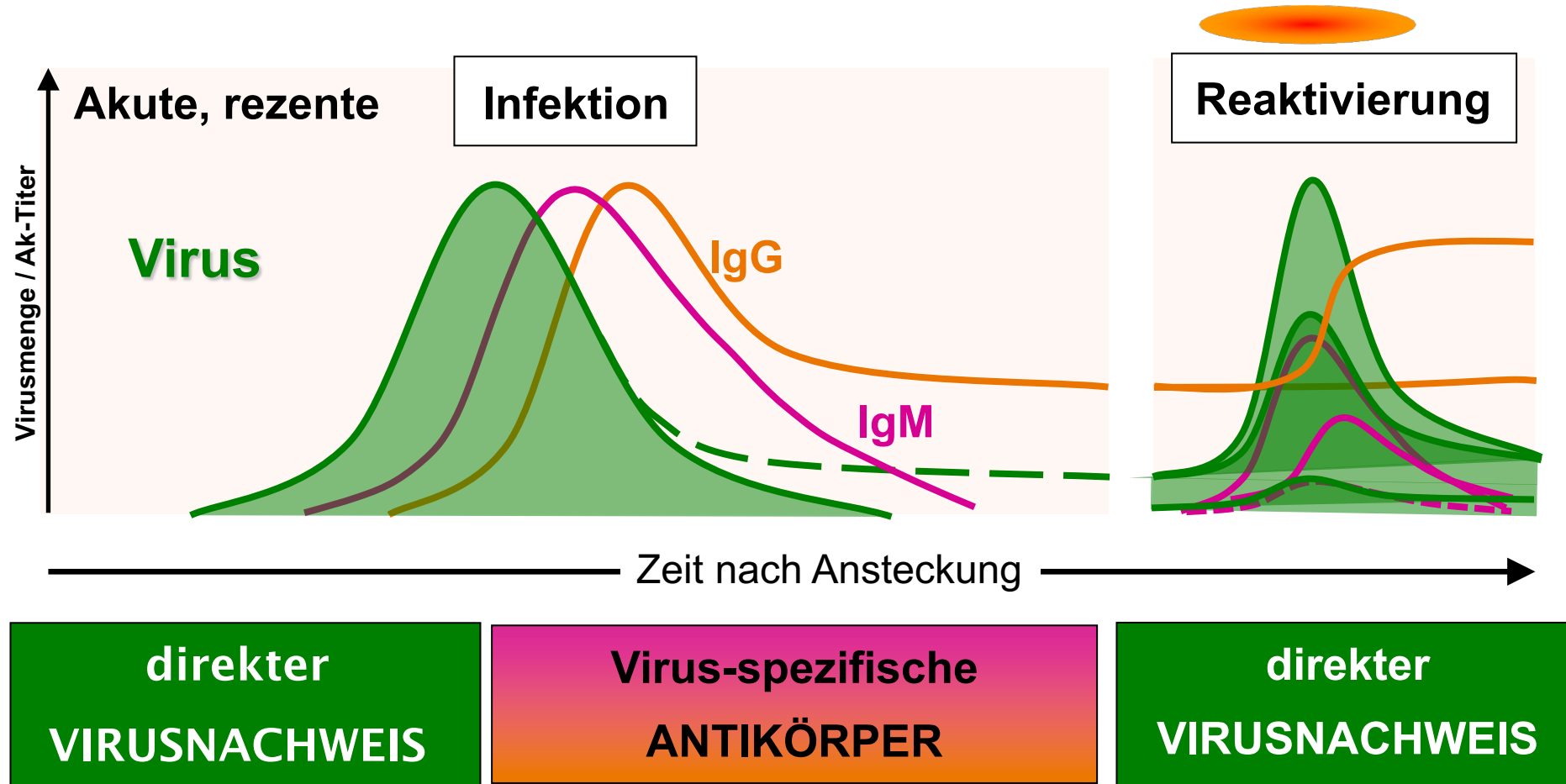


Mikrozephalie und glatter Cortex

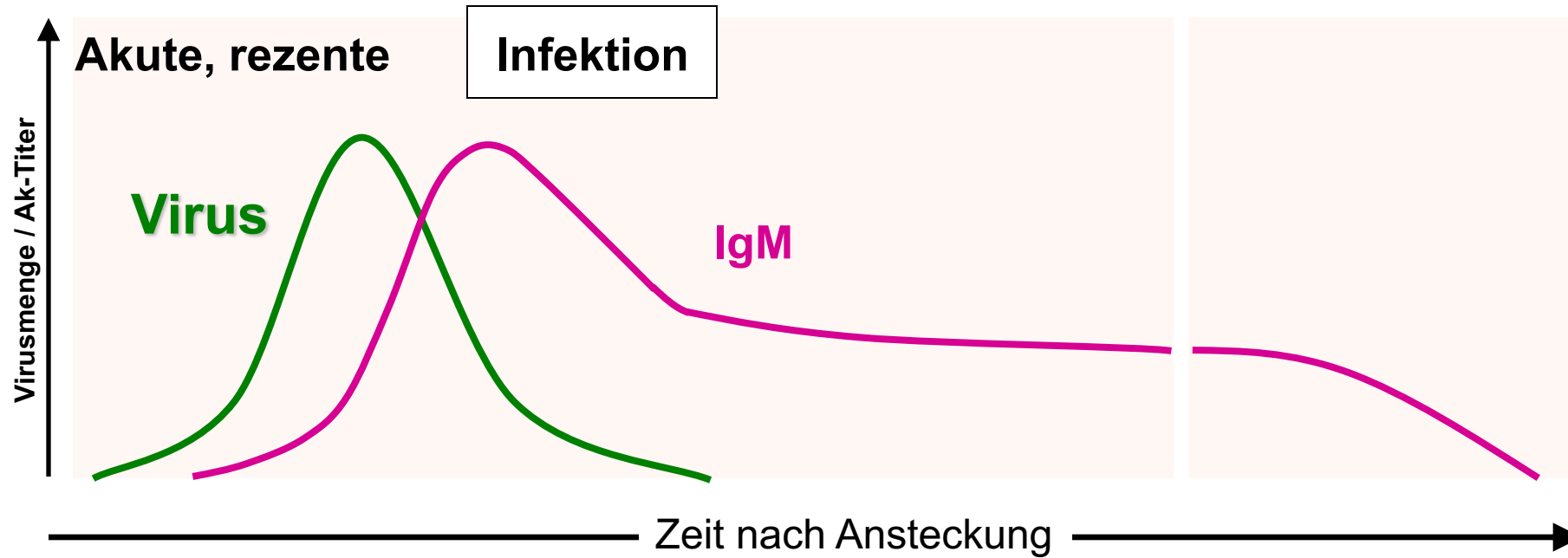


Ikterus, neonatale Hepatitis, Purpura

CMV-Diagnostik

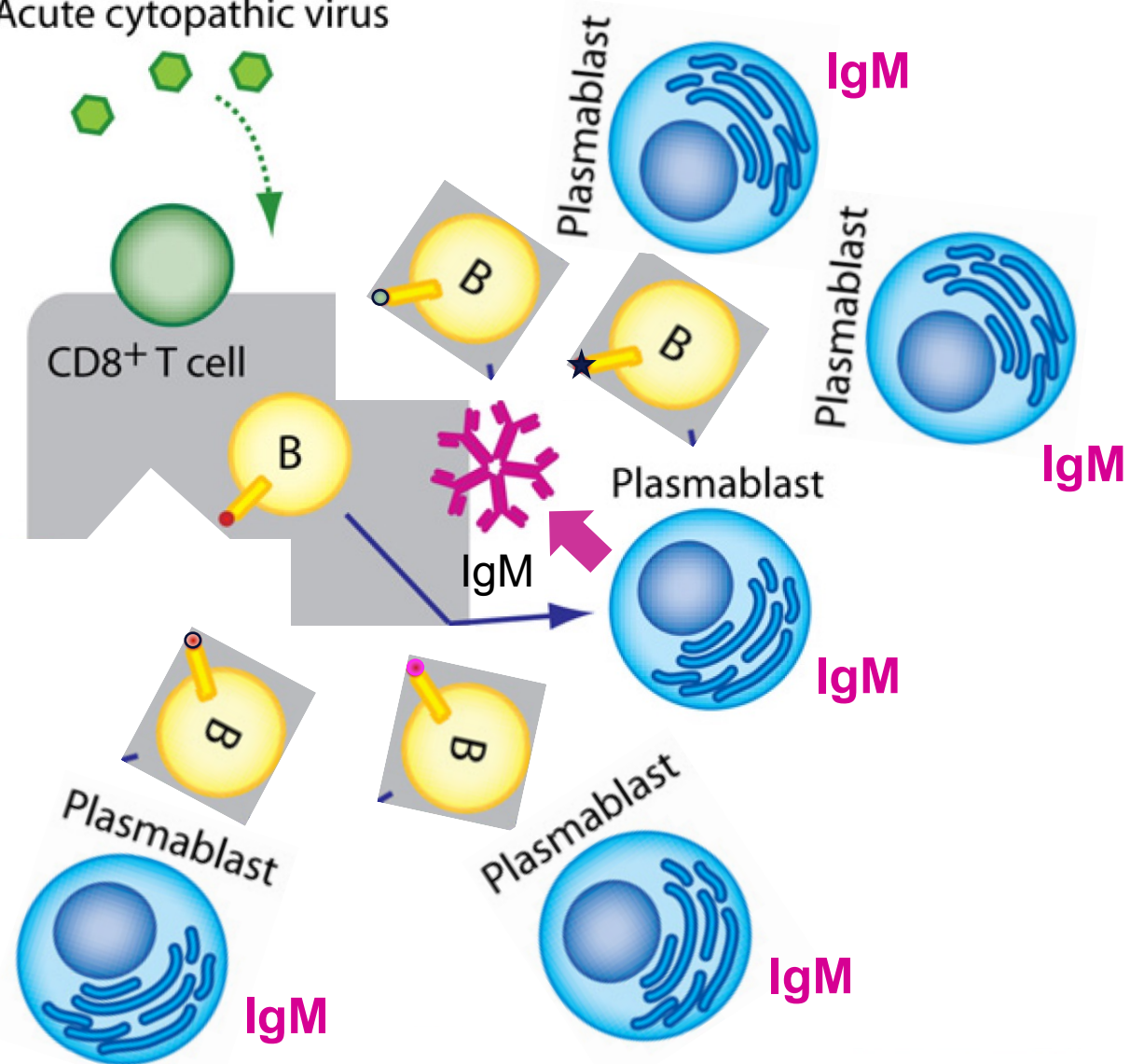


Persistierende IgM Antikörper



Polyklonale IgM Produktion

Acute cytopathic virus

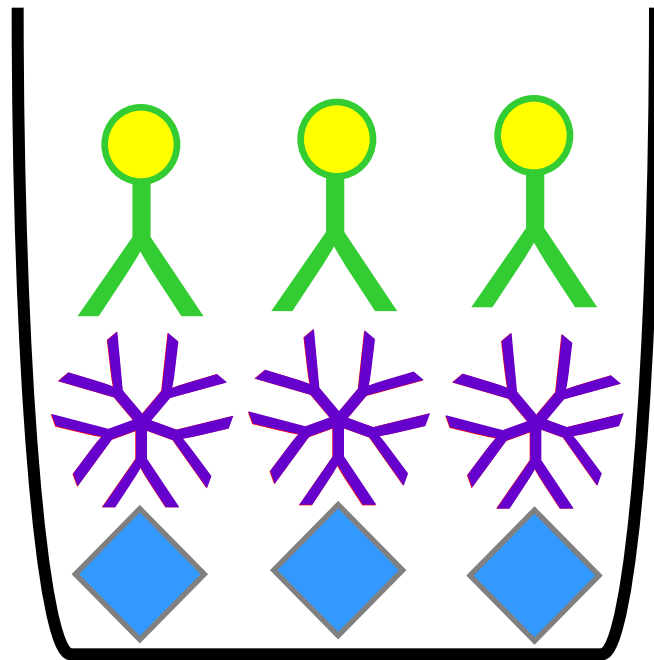


Thomas Dömer¹ and Andreas Radbruch^{1,*}

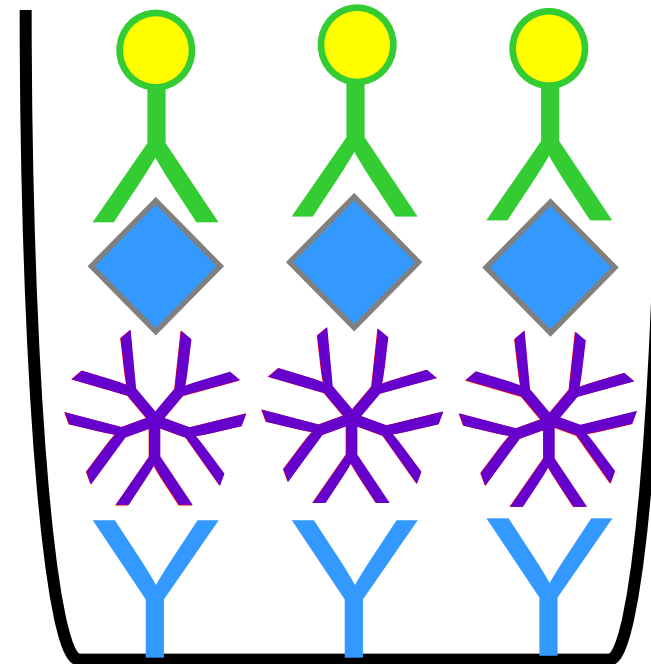
Immunity 27, September 2007 ©2007 Elsevier Inc.

IgM ELISA: Unspezifische Reaktivität (z.B. durch Kreuzreaktion)

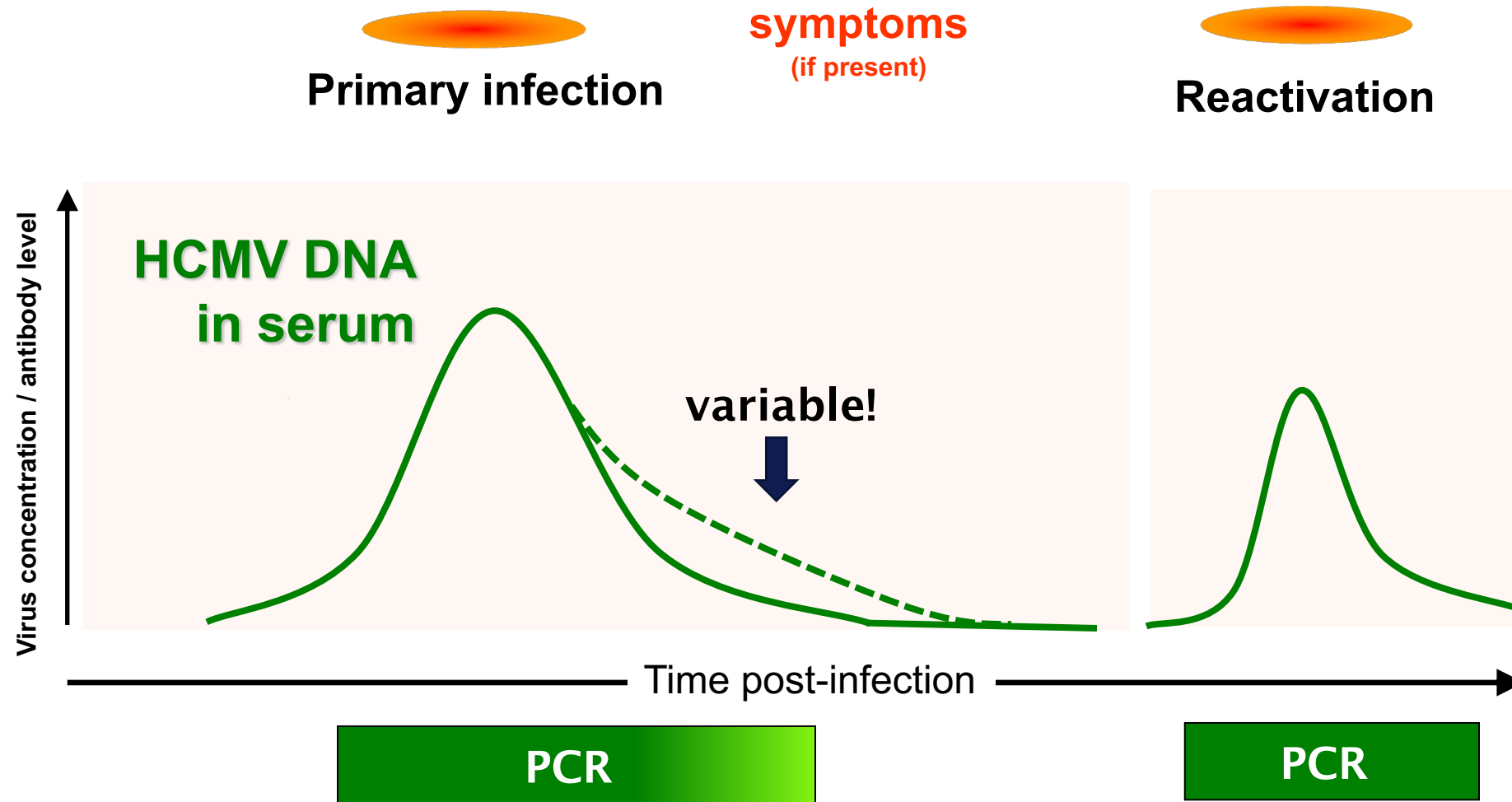
Indirect
IgM ELISA



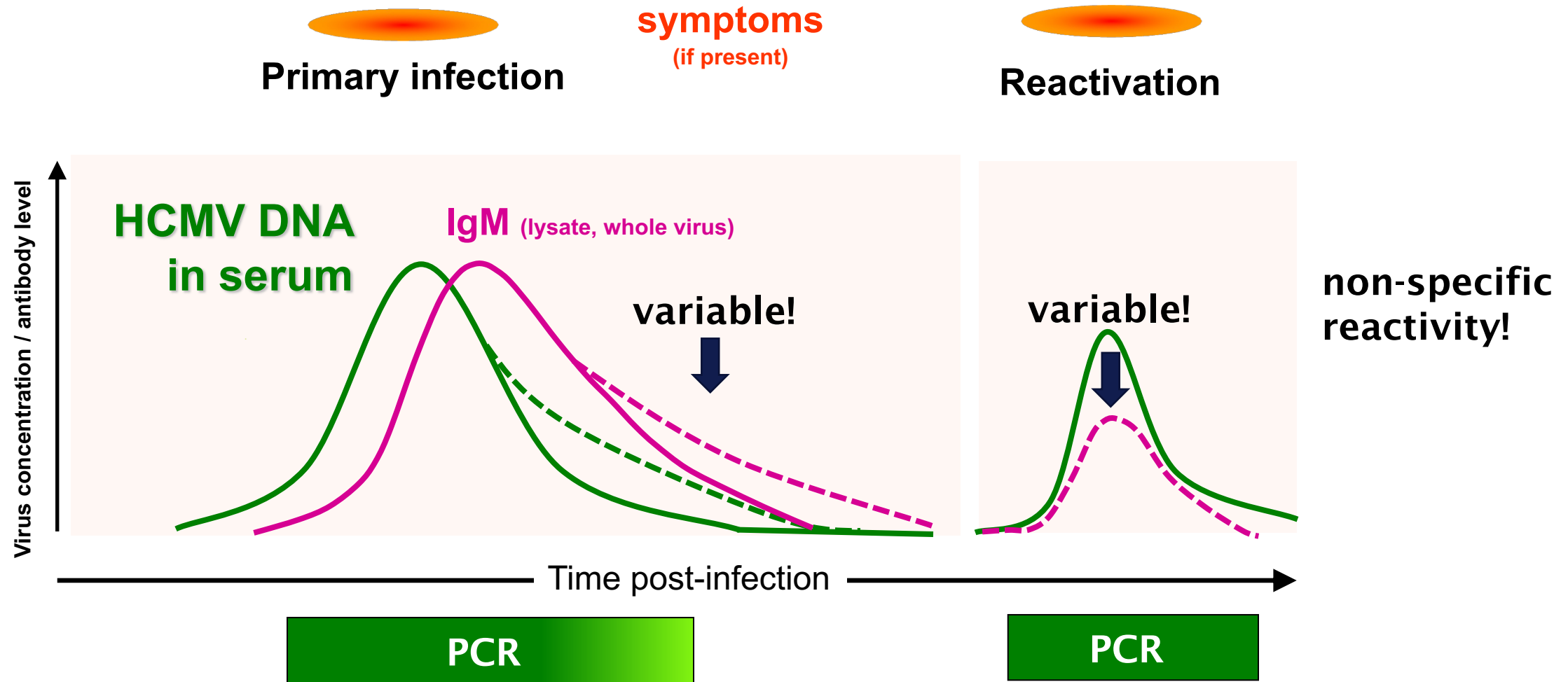
IgM capture
ELISA



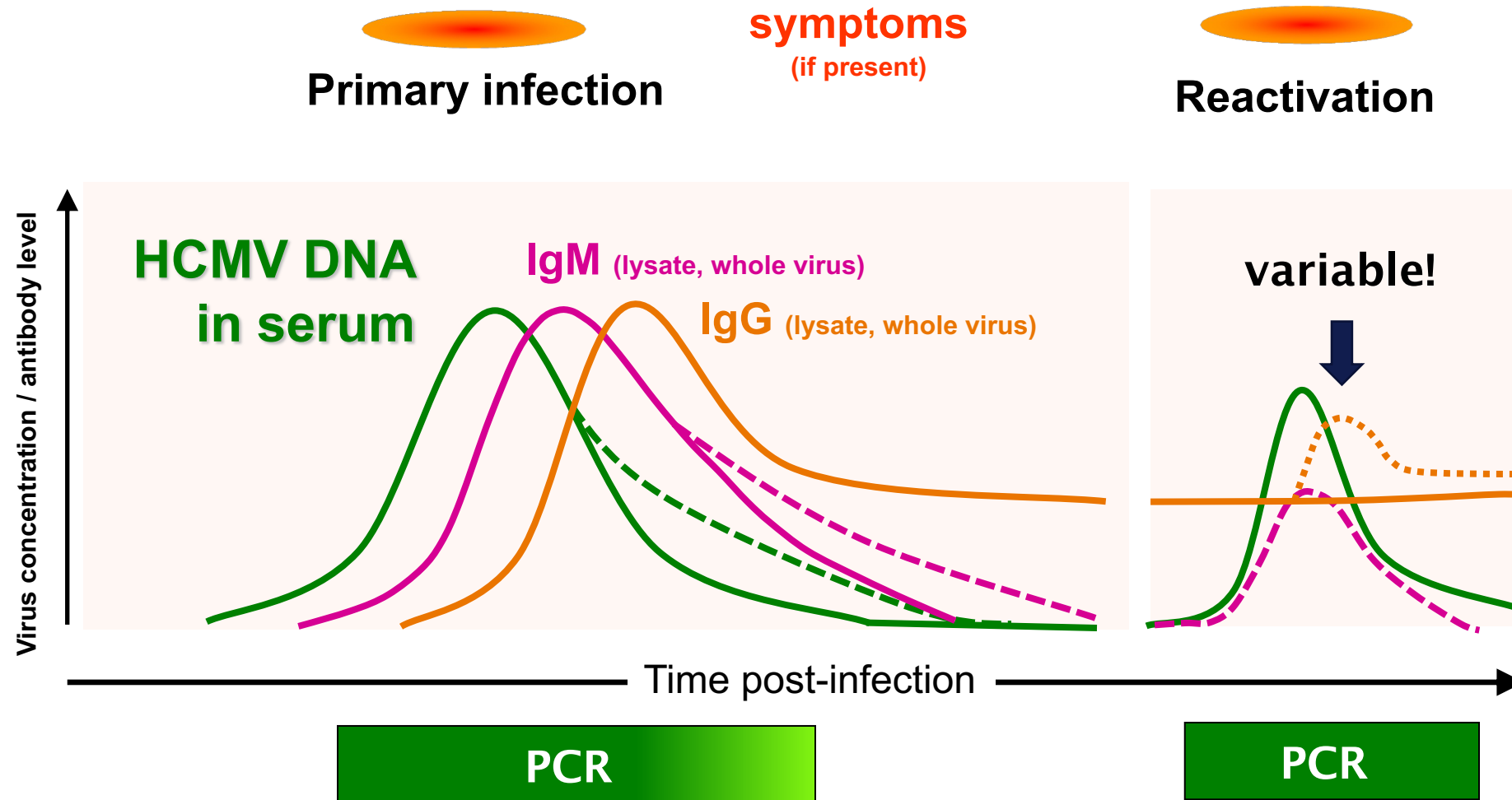
CMV: Serum-PCR



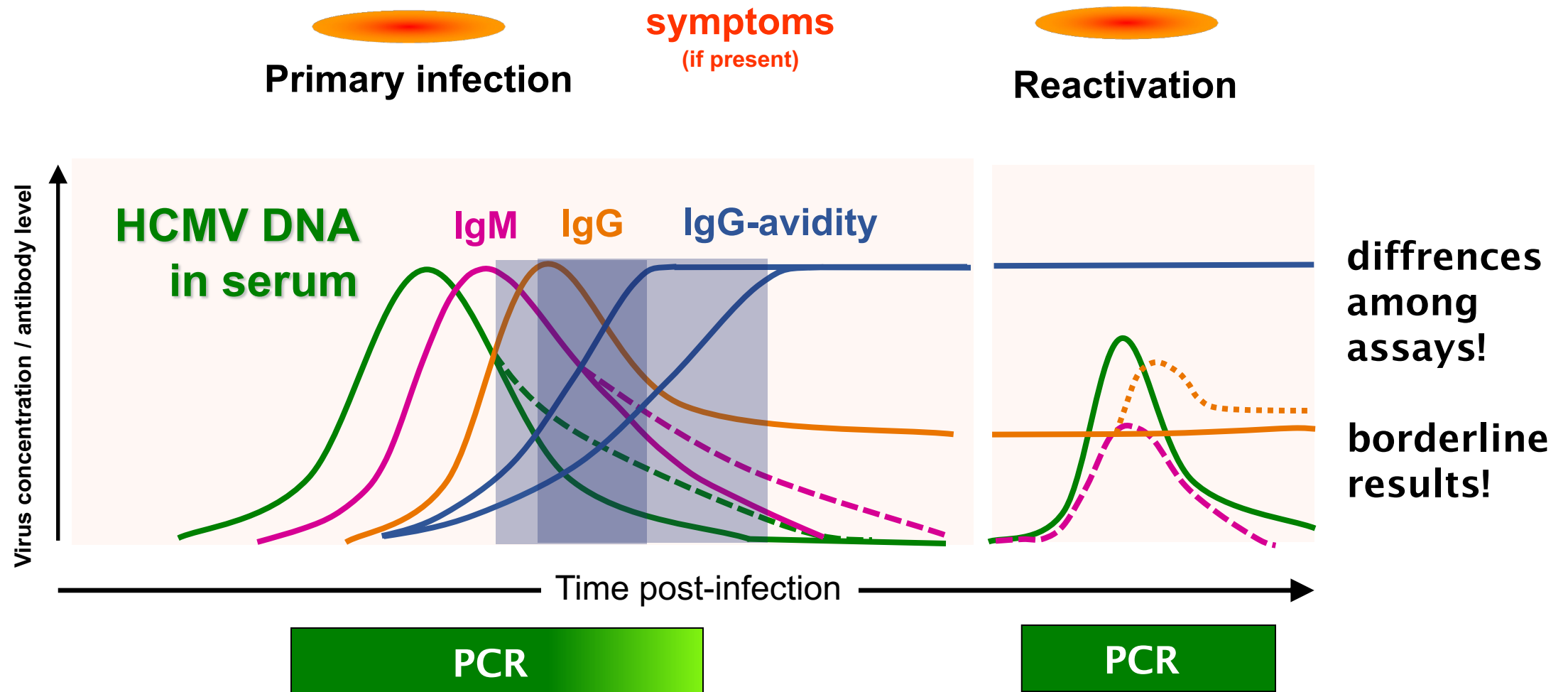
CMV: IgM Antikörper



CMV: IgG Antikörper



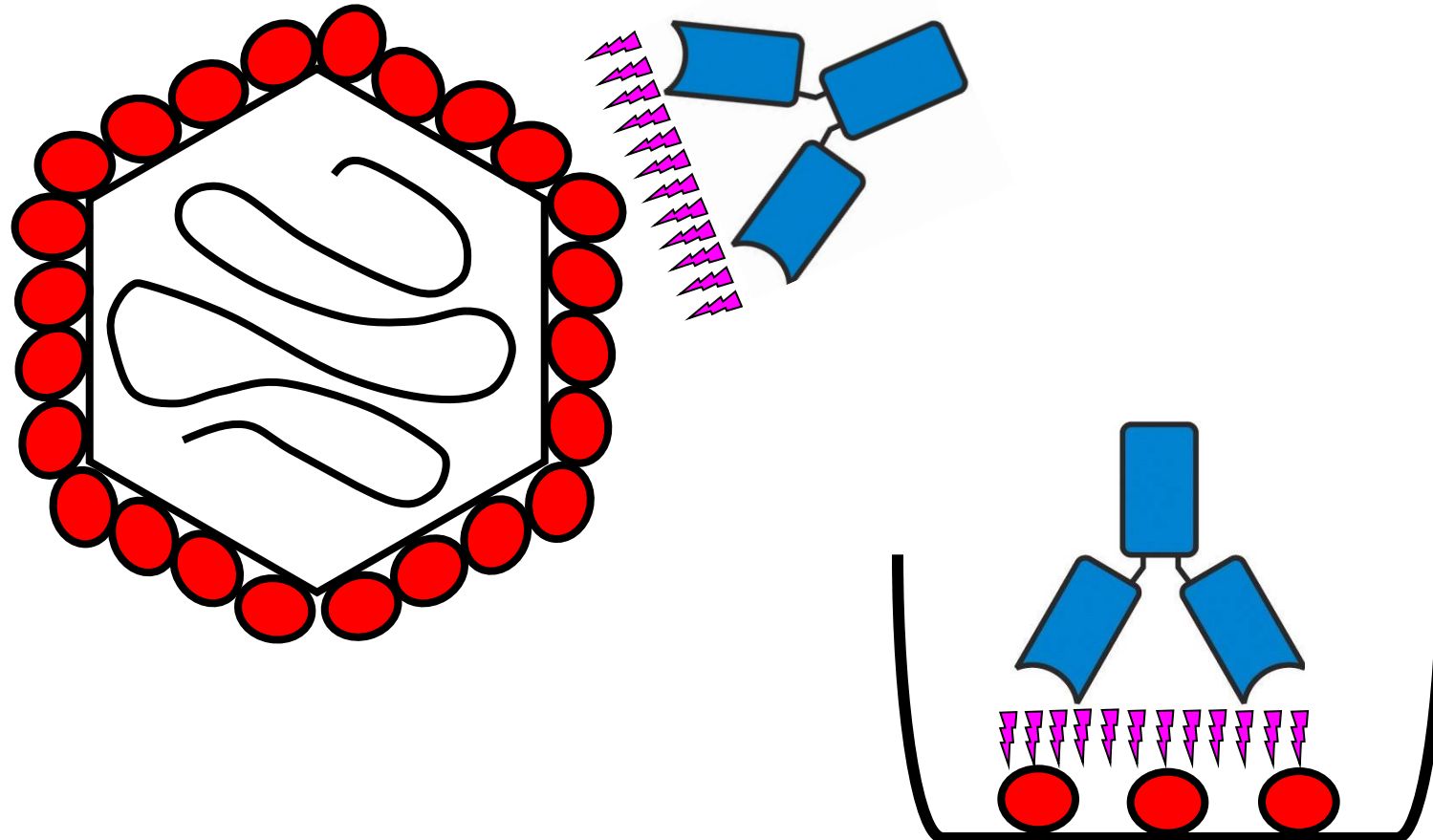
CMV: IgG Aviditätstest



Klaus Hedman: Entwickler des Aviditätstests

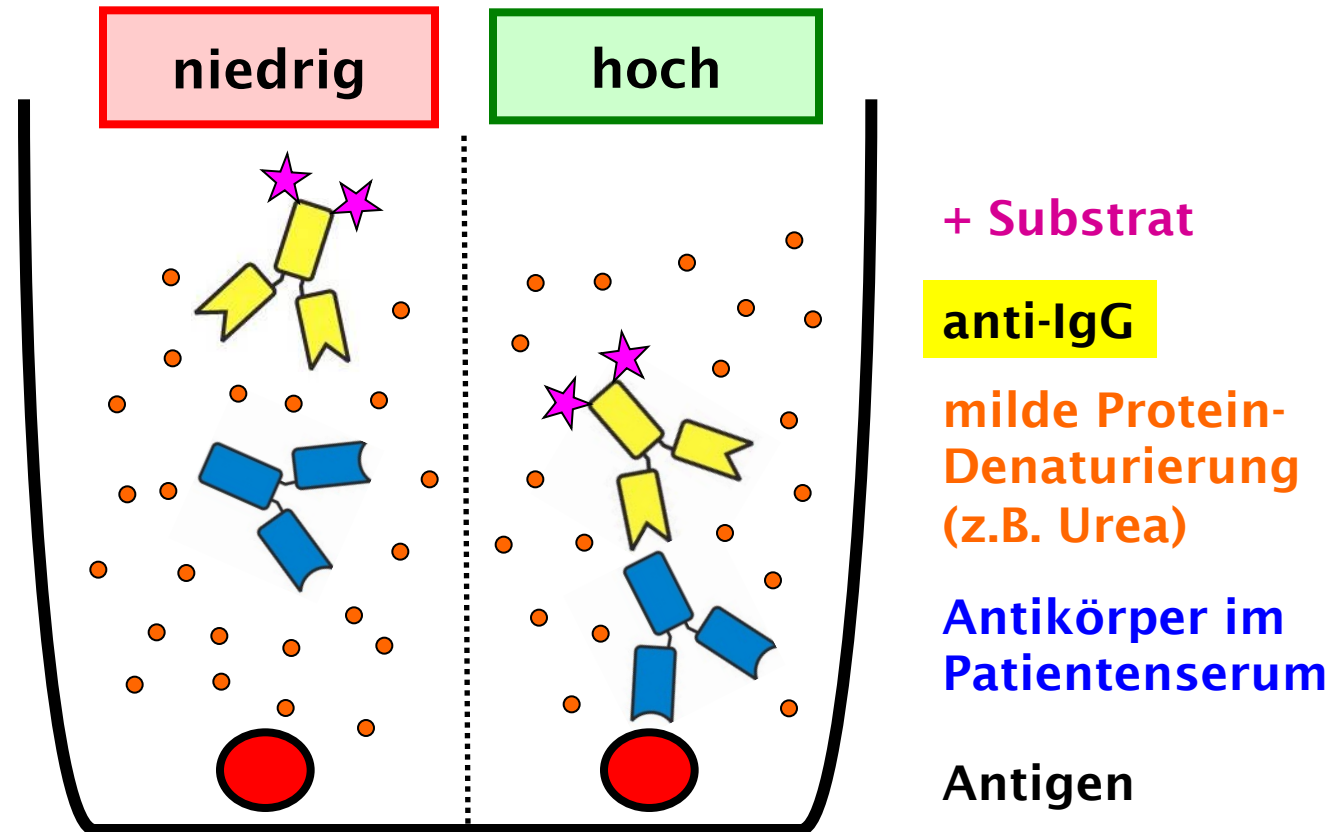


IgG Avidität



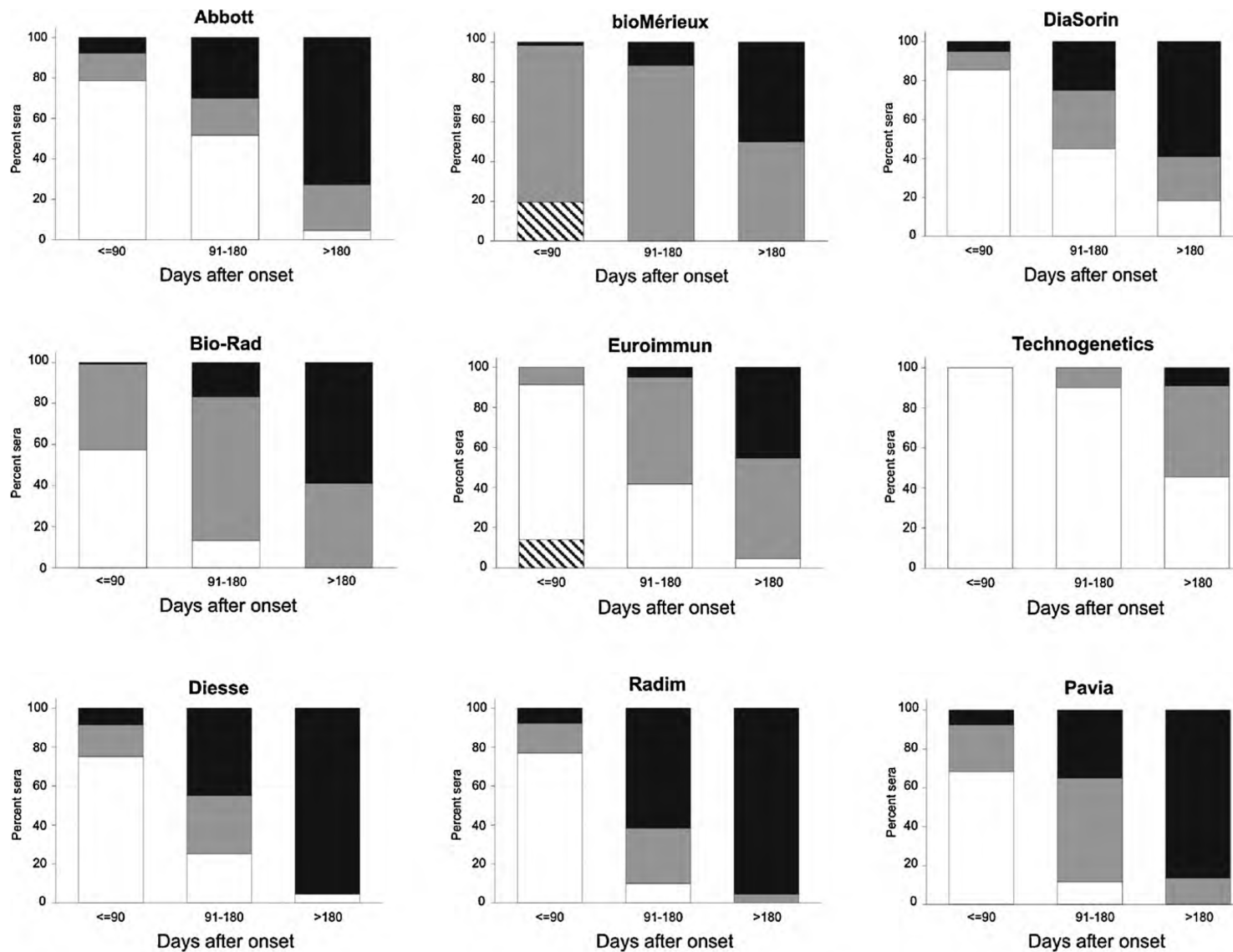
IgG Avidität =
Bindungsstärke, mit der polyklonale IgG Antikörper spezifisch an antigene Epitope binden

IgG Avidität: Testprinzip



Ergebnis des Aviditätstests	Interpretation
niedrige Avidität	frische Infektion
hohe Avidität	zurückliegende Infektion

Vergleich verschiedener CMV-Aviditätstests



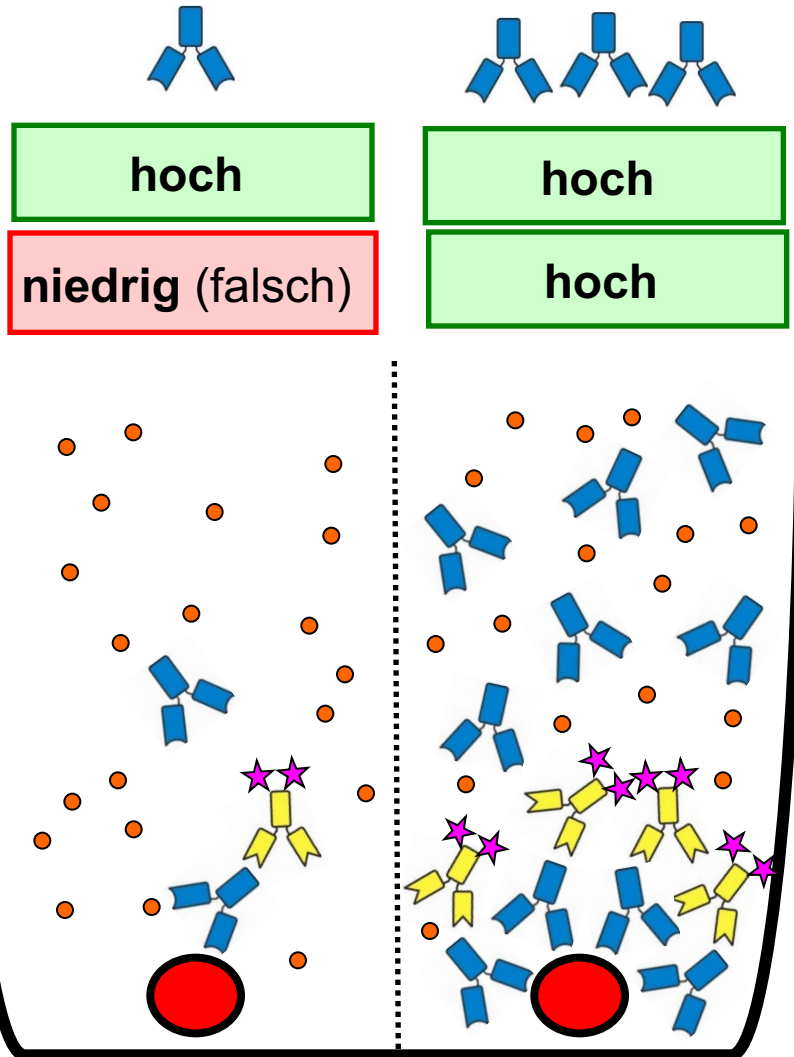
IgG Avidität: Test assoziierte Variablen

Gesamtkonzentration der virusspezifischen IgG

Viruspezifische IgG
Konzentration:

tatsächliche Avidität:

Testergebnis:



+ Substrat

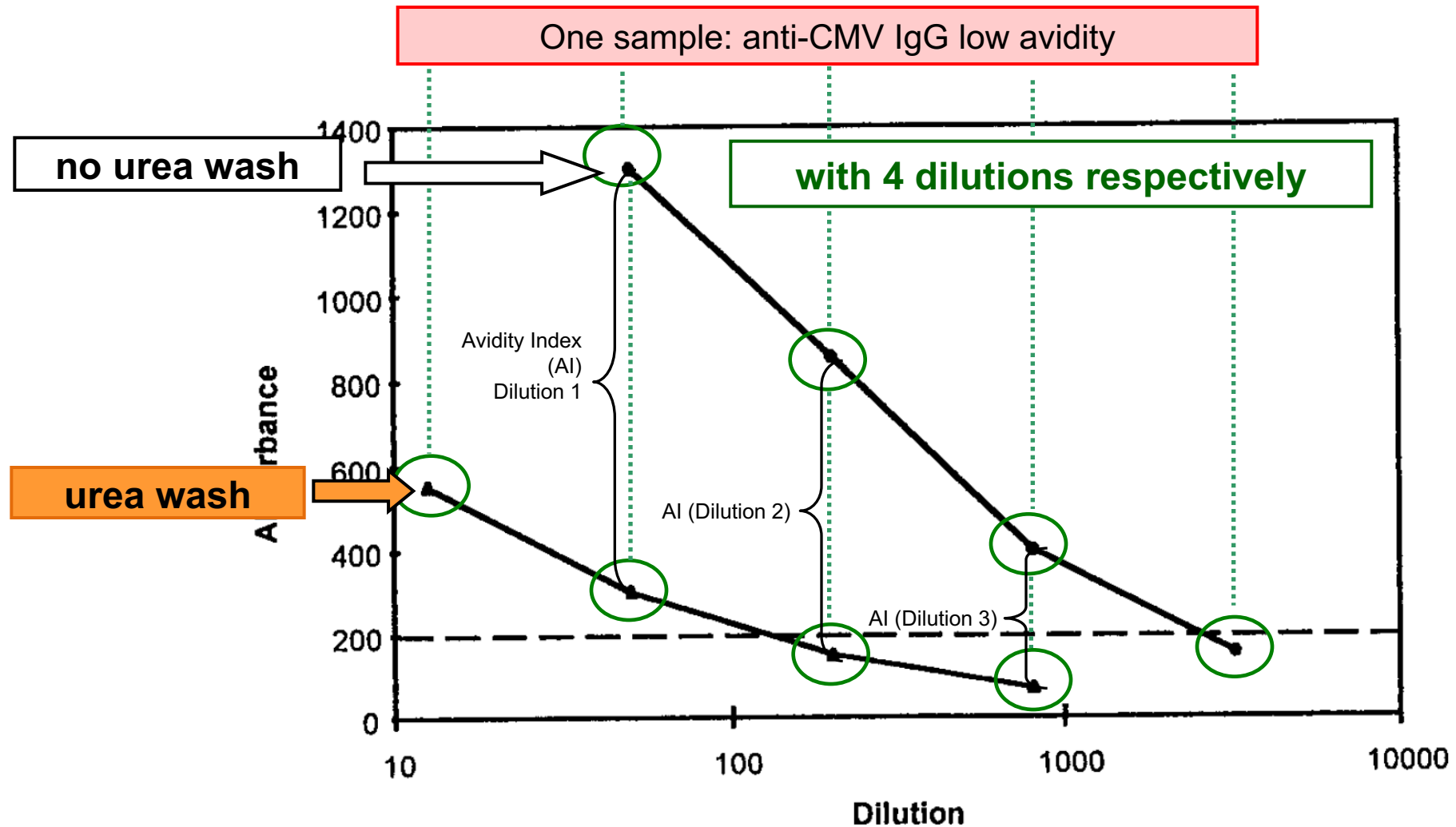
anti-IgG

milde Protein-
Denaturierung
(z.B. Urea)

Anti-CMV im
Patientenserum

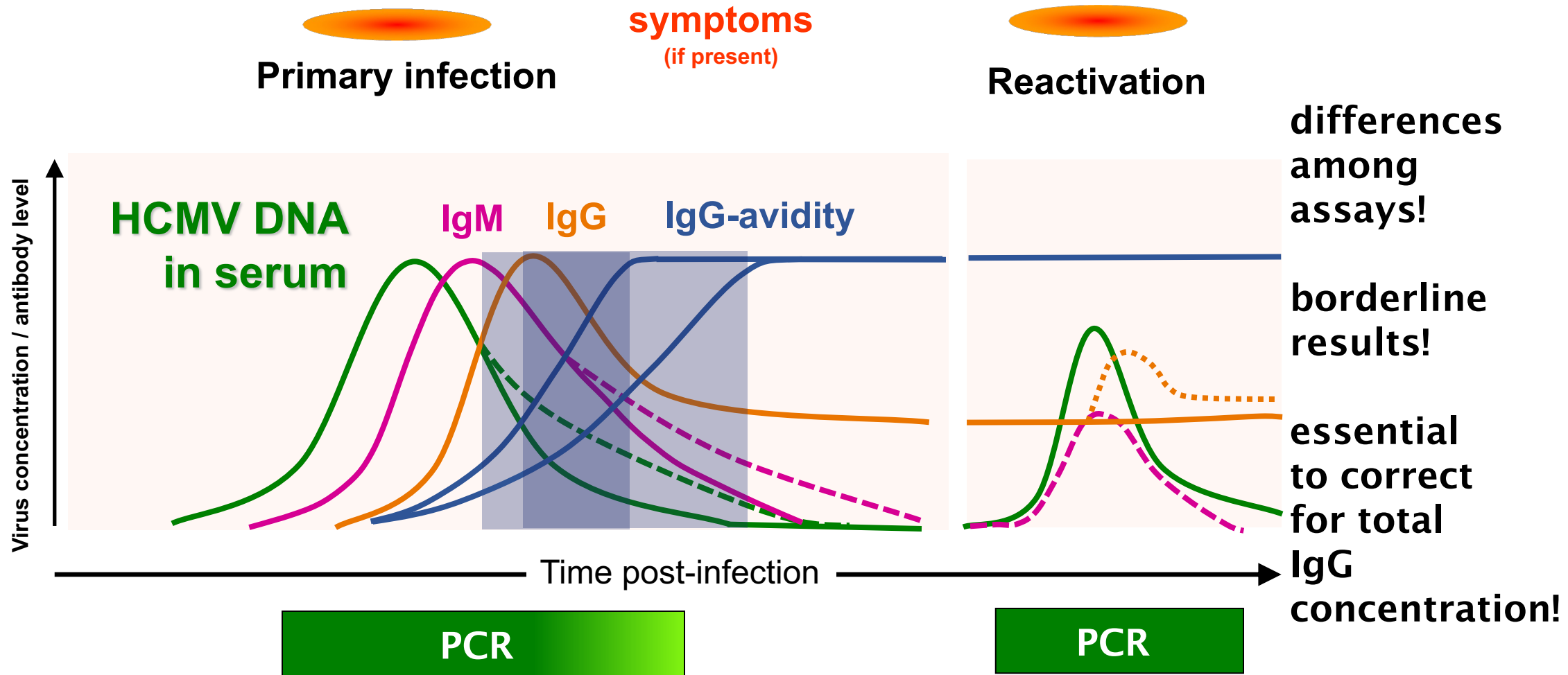
CMV Antigen

Anti-CMV IgG Aviditätstestergebnisse nach Titration

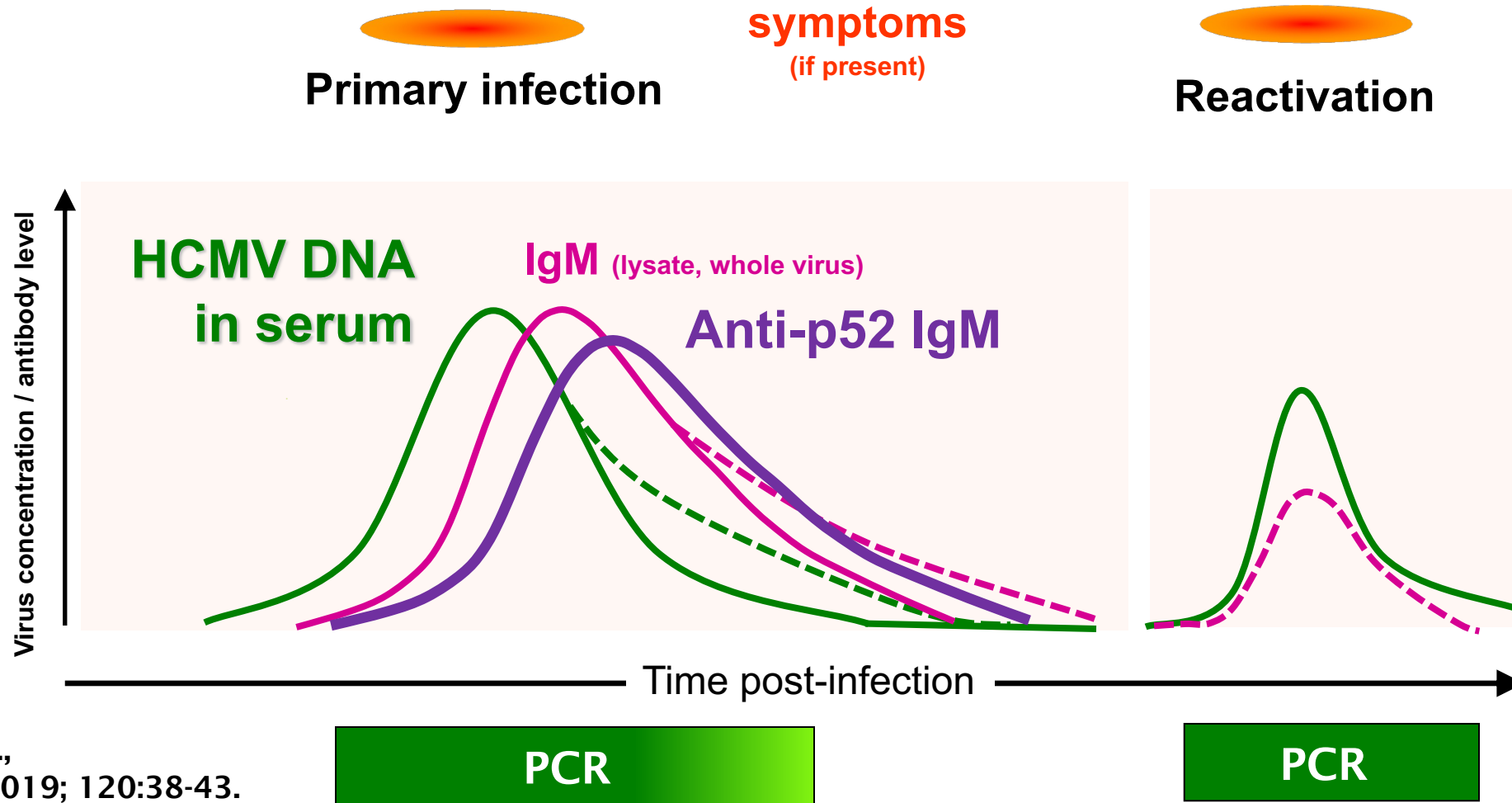


CLINICAL AND DIAGNOSTIC LABORATORY IMMUNOLOGY, Sept. 1999, p. 725–728

CMV: IgG Aviditätstest

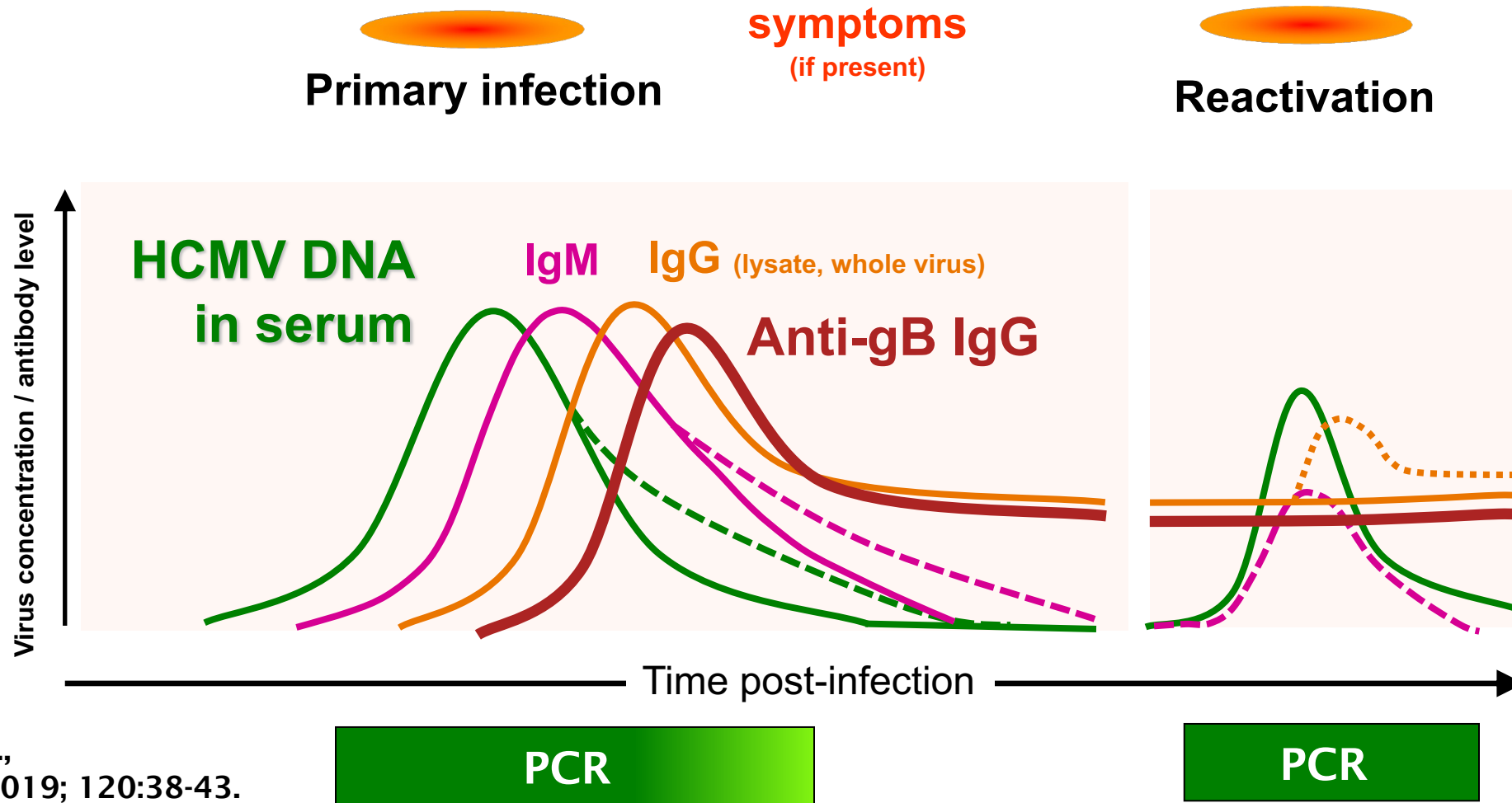


CMV: Anti-p52 IgM Antikörper



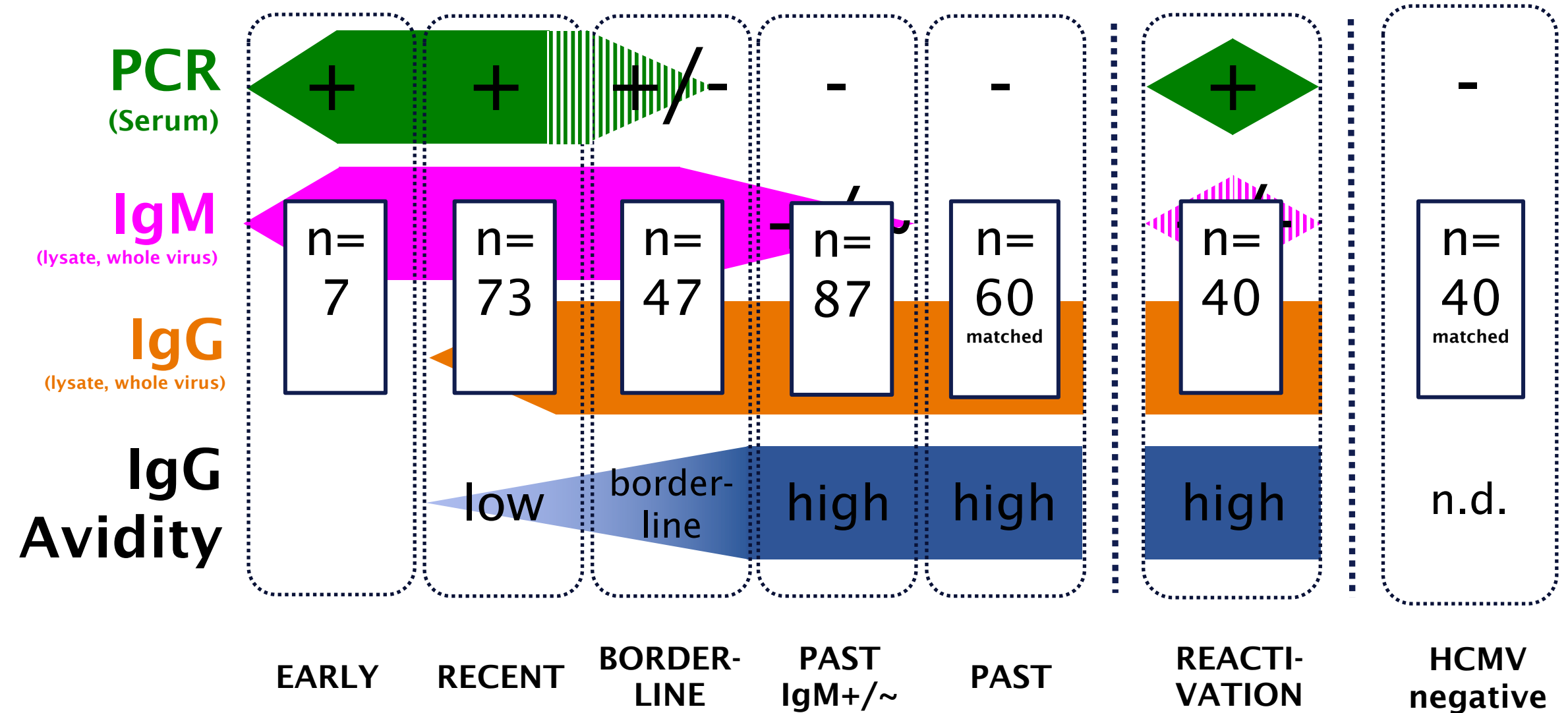
Zelini P et al.,
J Clin Virol 2019; 120:38-43.

CMV: Anti-gB IgG Antikörper

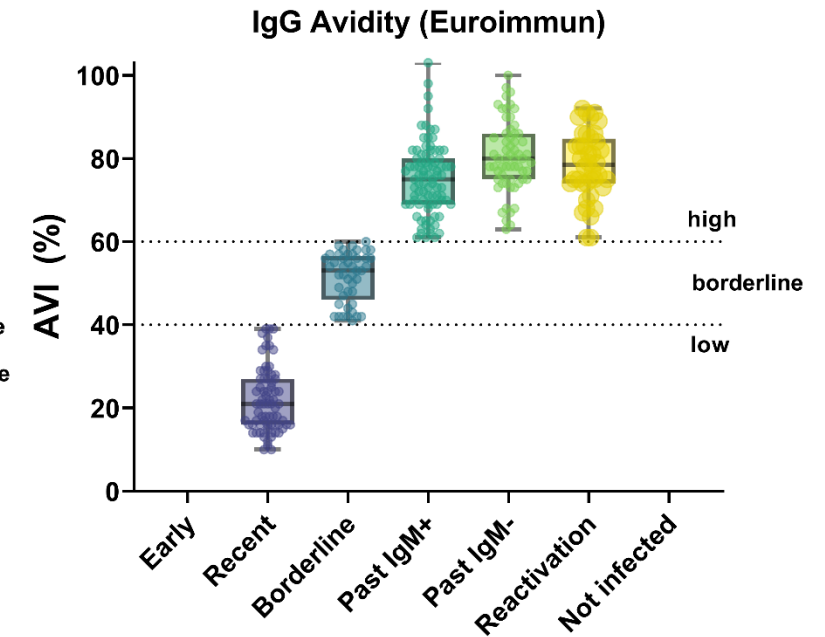
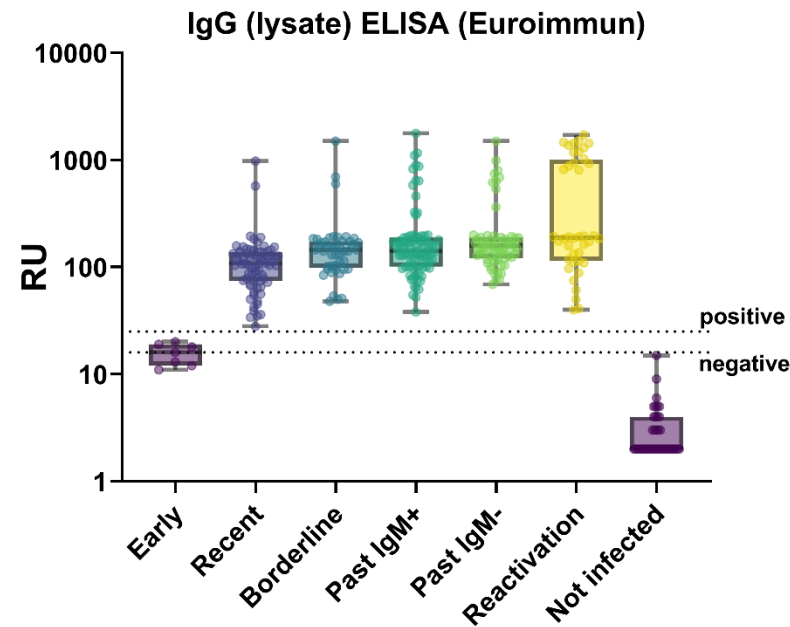
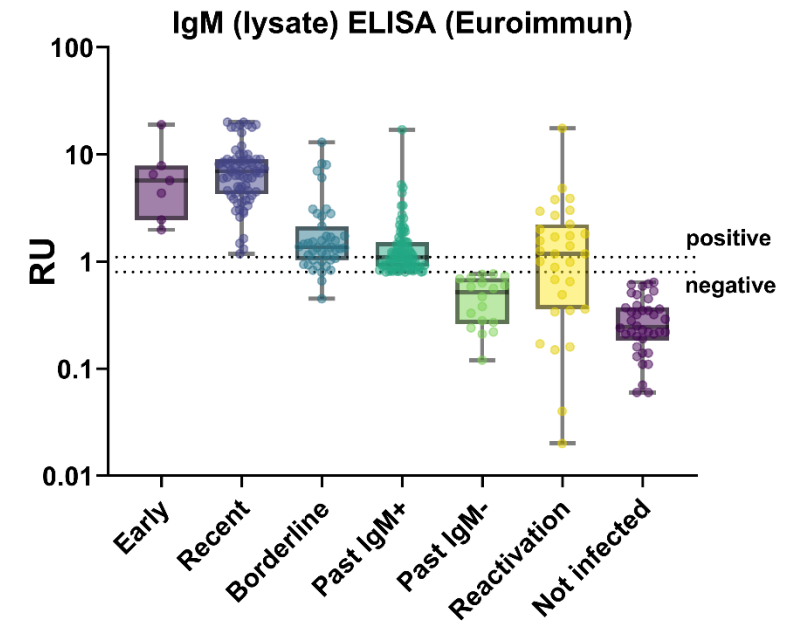
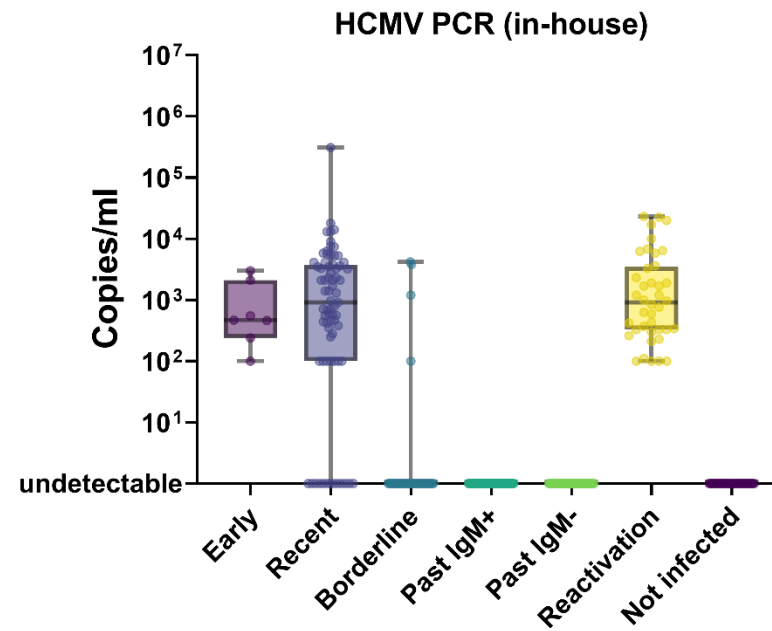


Zelini P et al.,
J Clin Virol 2019; 120:38-43.

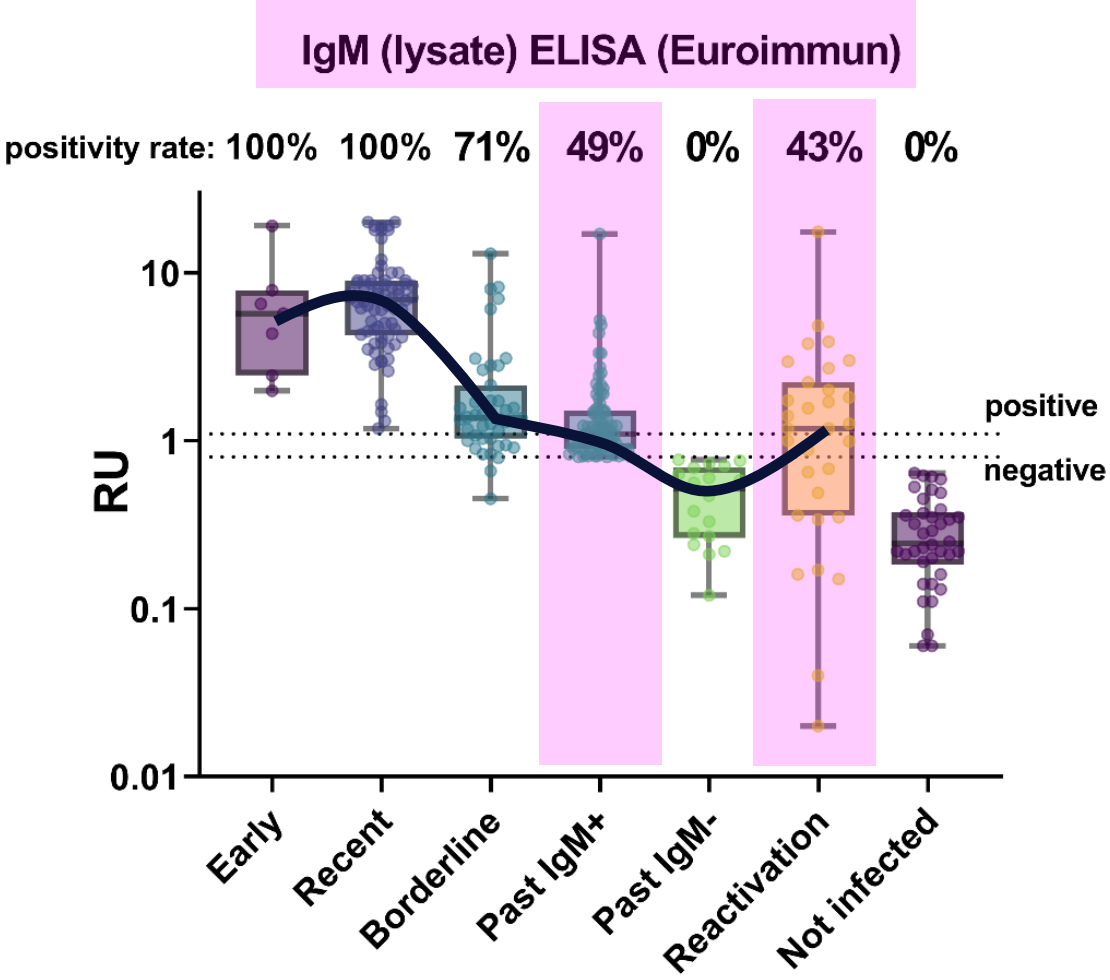
Grouping of samples based on virological results from routine diagnostics



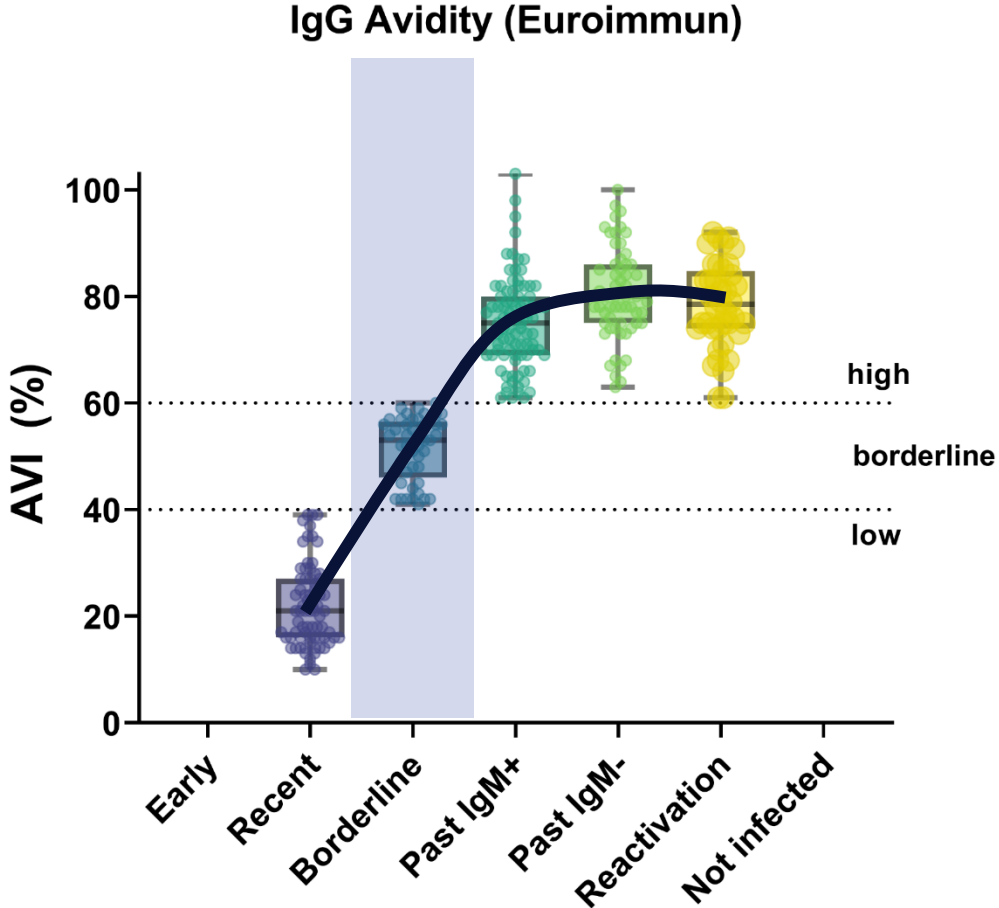
Virological test results defining the groups



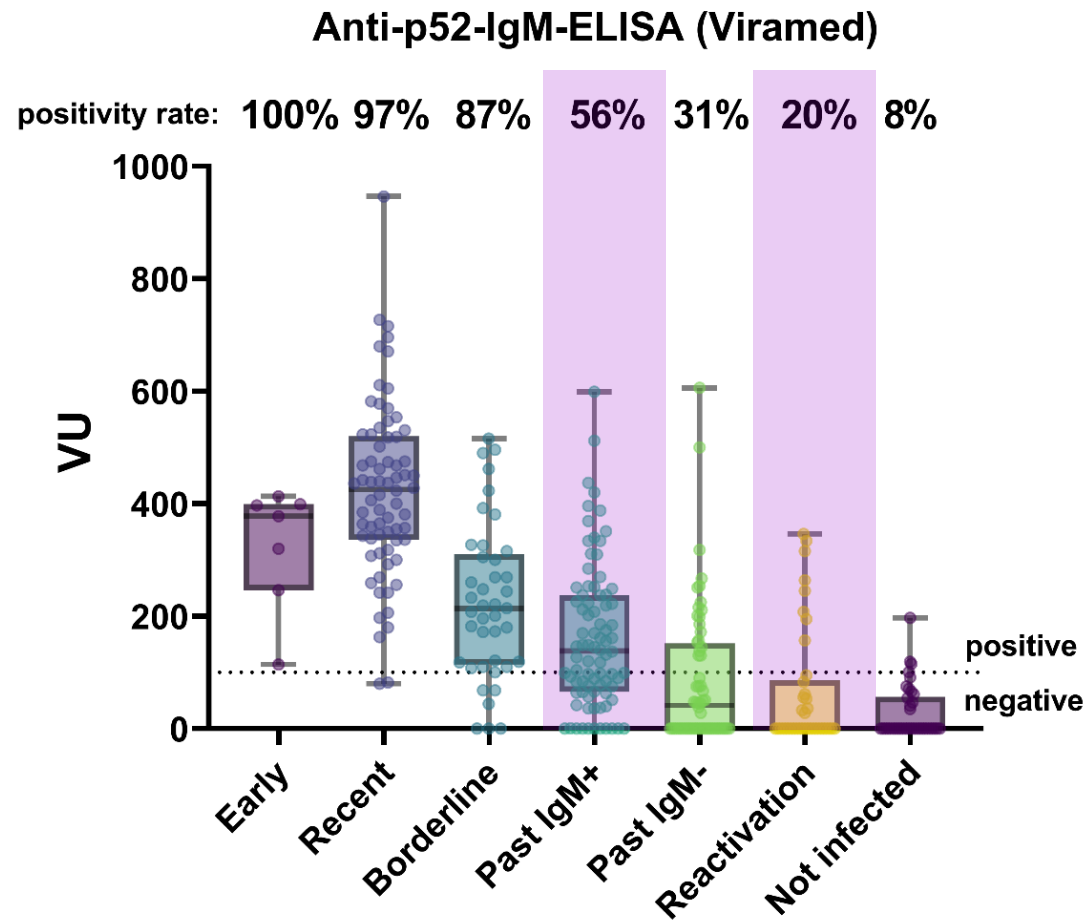
Results: Anti-p52-IgM ELISA



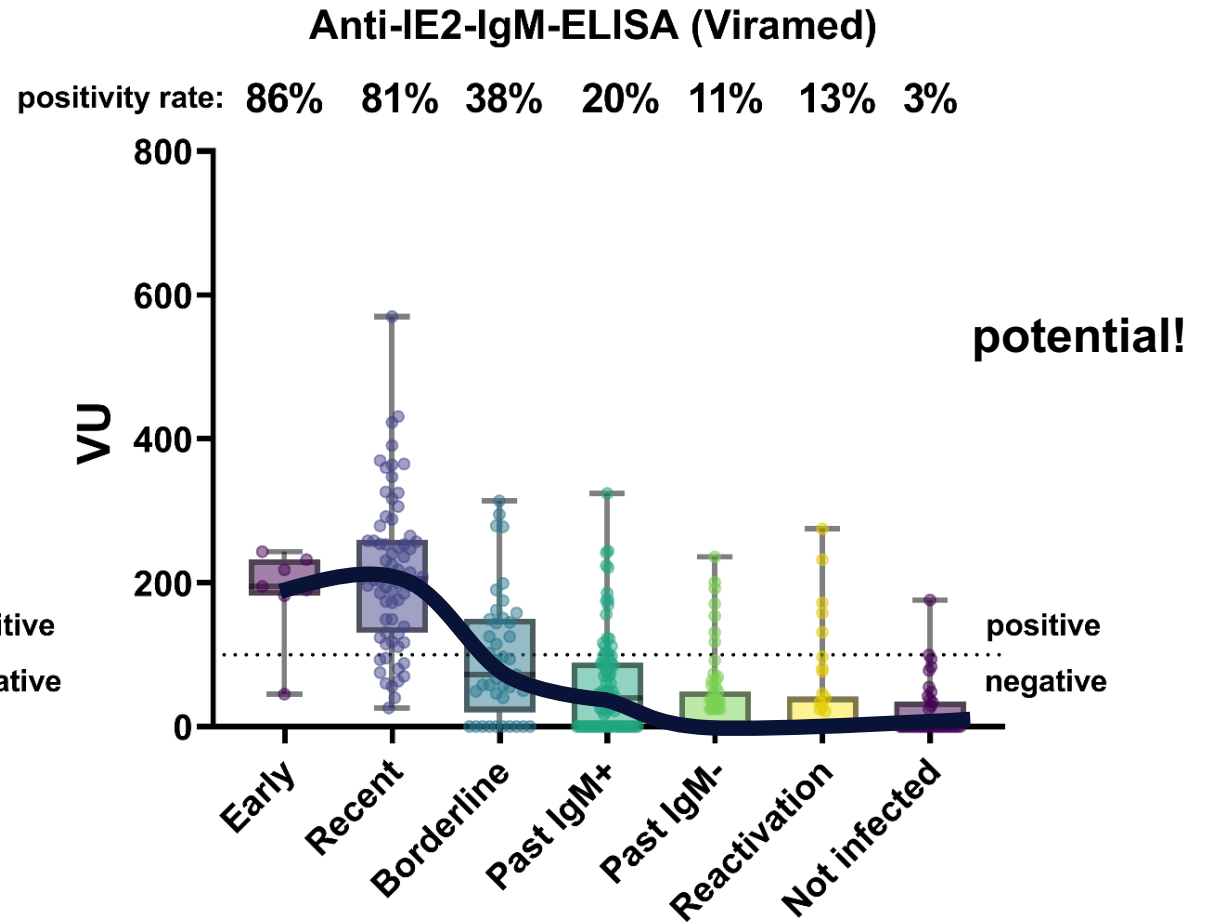
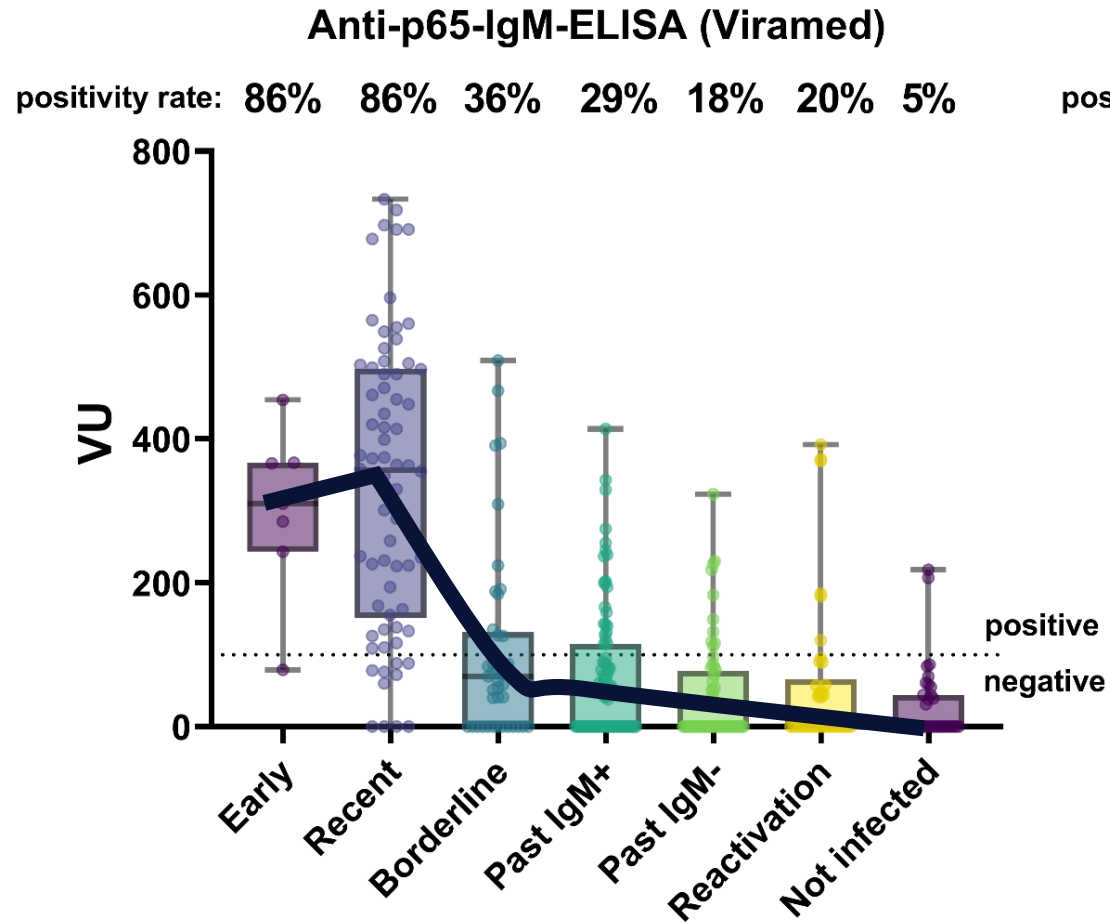
Results: Anti-gB-IgG ELISA (Euroimmun)



Results: Anti-p52-IgM Microarray (Viramed vs. Euroimmun)



Results: Anti-p65-IgM, Anti-IE2-IgM (Microarray)



Bestimmung des Infektionszeitpunktes mittels Serologie

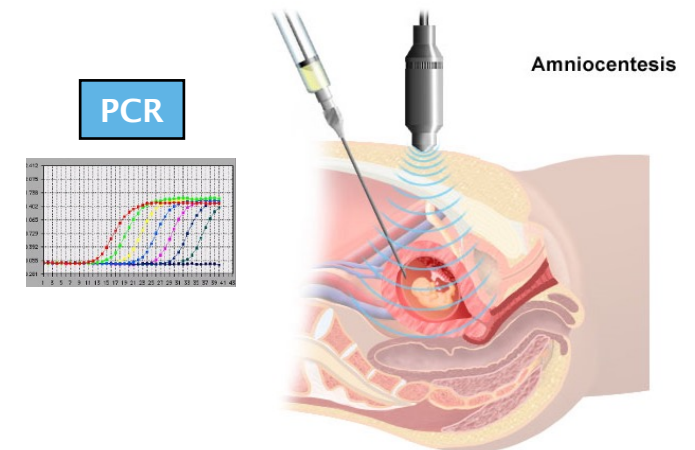
Parameter	SSW12 (28.06.23)	SSW24 (14.09.23)	SSW27 (02.10.23)
CMV-PCR	negativ	100 c/ml	negativ
CMV-IgM	0,19	2,42	1,79
CMV-IgG	<2	91	81
CMV-IgG Avidität	n.d.	28 (niedrig)	41 (grenzwertig)
CMV-p52-IgM	0,28	1,29	1,27
CMV-gB-IgG	2	17 (grenzwertig)	18 (grenzwertig)
CMV-p65-IgG (Array)	0	103	45
CMV-p52-IgG (Array)	25	255	198
CMV-gB-IgG (Array)	0	103	125
CMV-p28-IgG (Array)	0	433	352

Bestimmung des Infektionszeitpunktes mittels Serologie

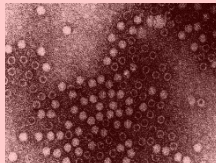
Parameter	SSW17 (27.09.23)	SSW20 (16.10.23)
CMV-PCR	negativ	negativ
CMV-IgM	1,99	1,70
CMV-IgG	104	93
CMV-IgG Avidität	49 (grenzwertig)	59 (grenzwertig)
CMV-p52-IgM	2,47	1,62
CMV-gB-IgG	14	13
CMV-p65-IgG (Array)	162	149
CMV-p52-IgG (Array)	293	279
CMV-gB-IgG (Array)	111	126
CMV-p28-IgG (Array)	493	522

Diagnose der fetalen CMV Infektion

- **Ultraschall**
 - Nicht invasiv
 - detektiert nur bereits bestehende Abnormitäten
 - Sensitivität gering
- **CMV PCR aus Amnionflüssigkeit**
 - Sensitivität: 90-98%, Spezifität: 92-98%
 - aber: frühestens 6-8 Wochen nach der mütterlichen Infektion
 - Optimaler Zeitpunkt: meist zwischen der 21. und 22. Woche
- **Amniozentese & CMV PCR empfohlen bei**
 - Primärinfektion oder Virämie in der 1. Hälfte der Schwangerschaft
 - Fetalen Anomalien



Überblick



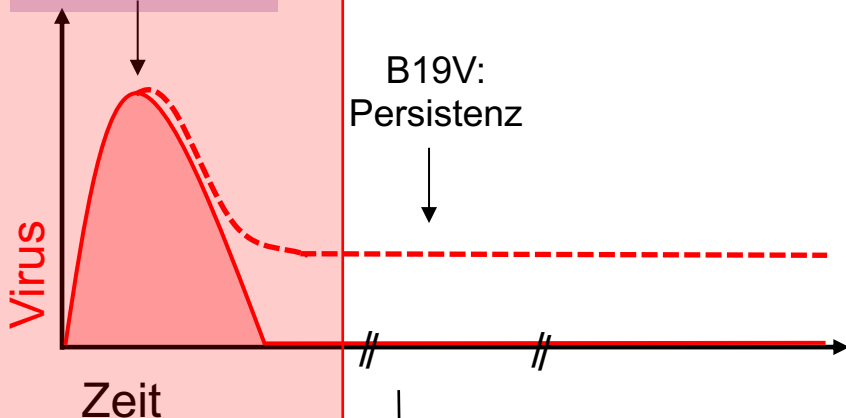
B19V
Parvovirus B19

Parvoviridae

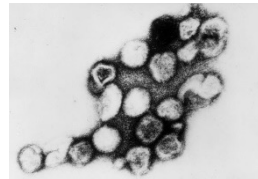
Seroprävalenz:
~50-80%

Intrauterine
Übertragung im
Rahmen der
Primärinfektion
(Persistenz?)

Erstinfektion



keine Impfung



RuV
Rubella Virus

Togaviridae

Seroprävalenz:
~80-90% (Impflücken)

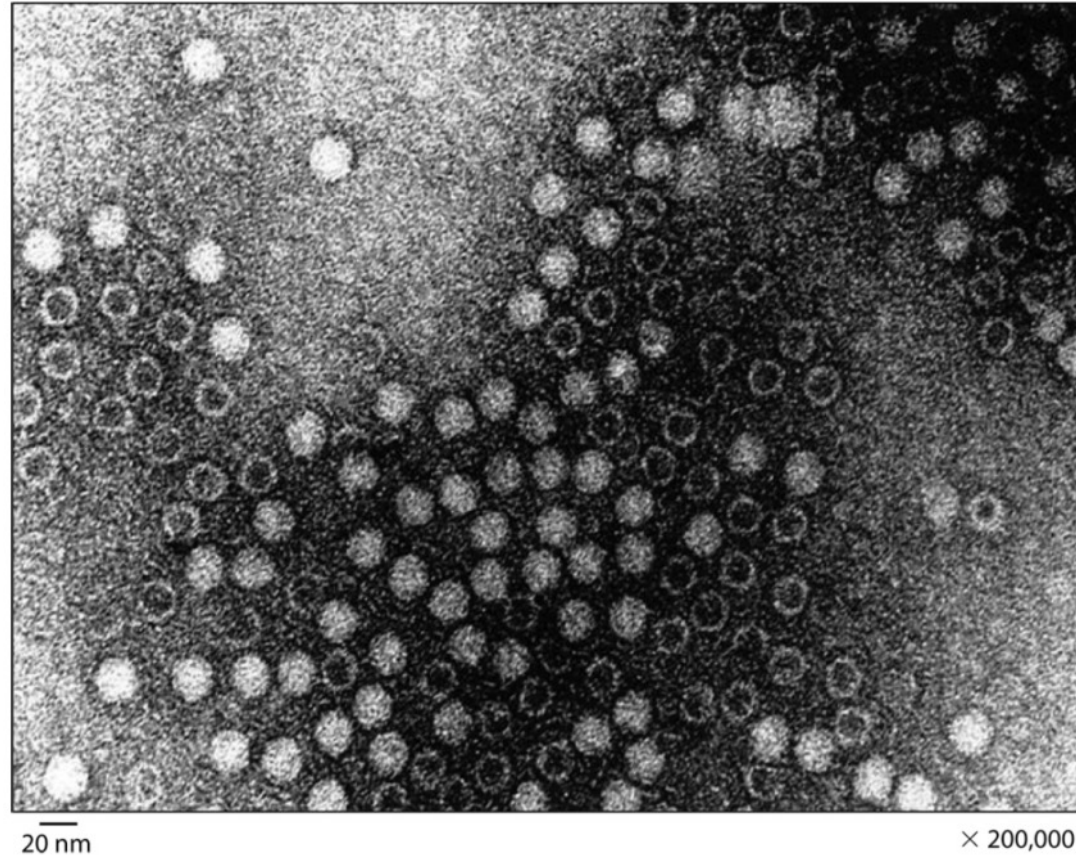
B19V:
Persistenz

aktive Impfung



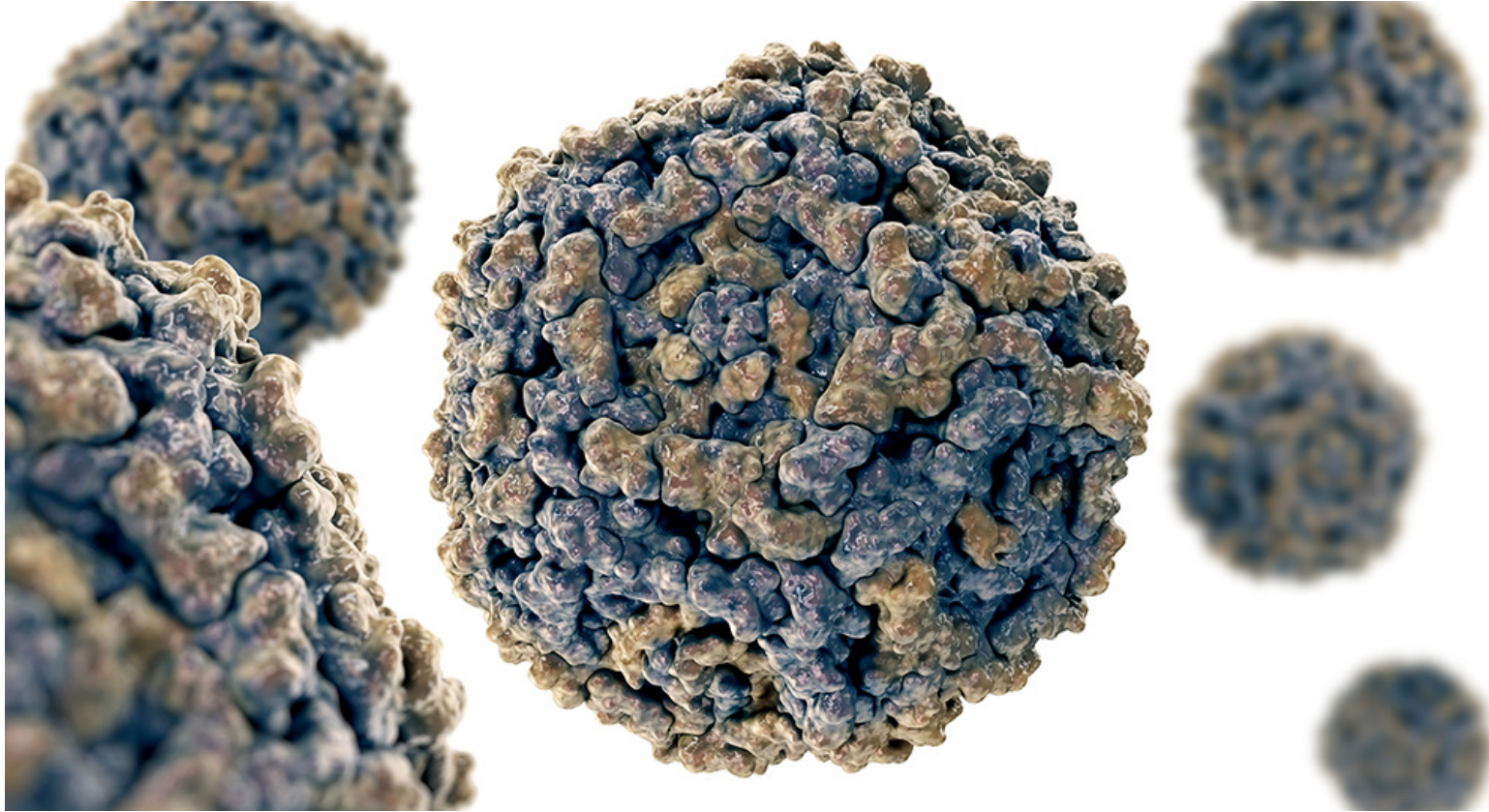
Name und Entdeckung

JOURNAL OF VIROLOGY, Oct. 2010, p. 9658–9665



1975 Yvonne Cossar entdeckt

Struktur



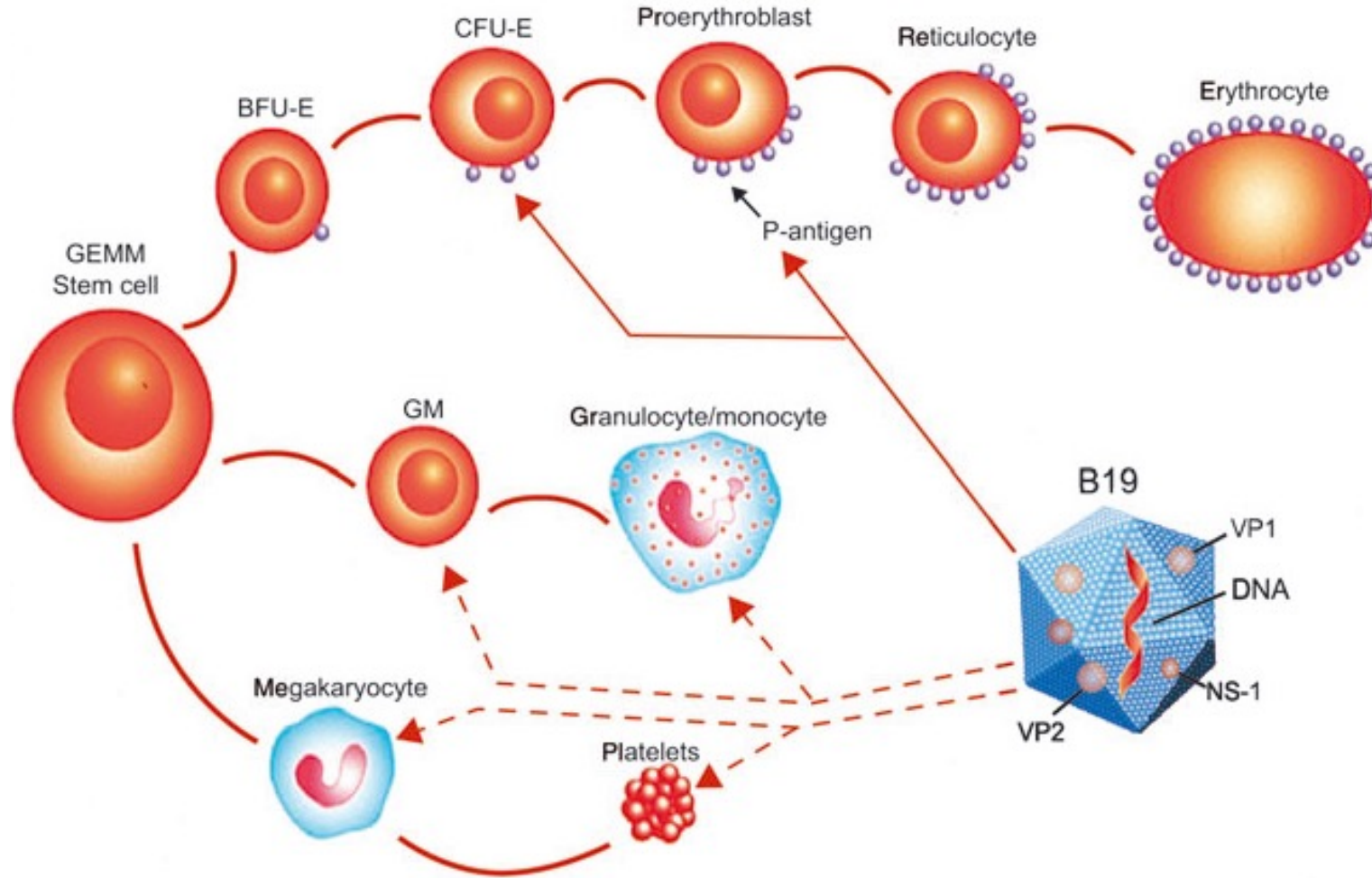
Einzelstrang-DNA Virus (20-25nm)

Keine Hülle

Genus: Erythrovirus

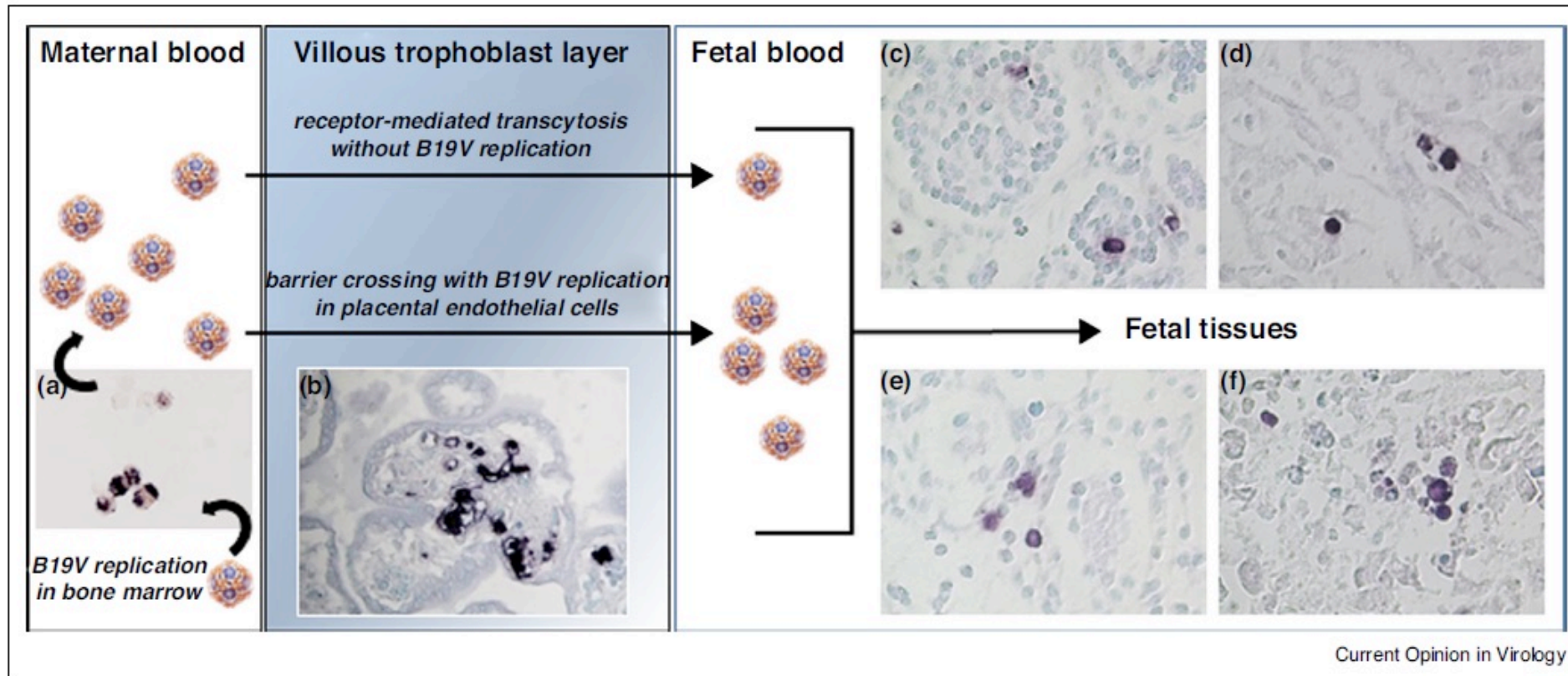
Familie: Parvoviridae

Rezeptor und Zielzelle



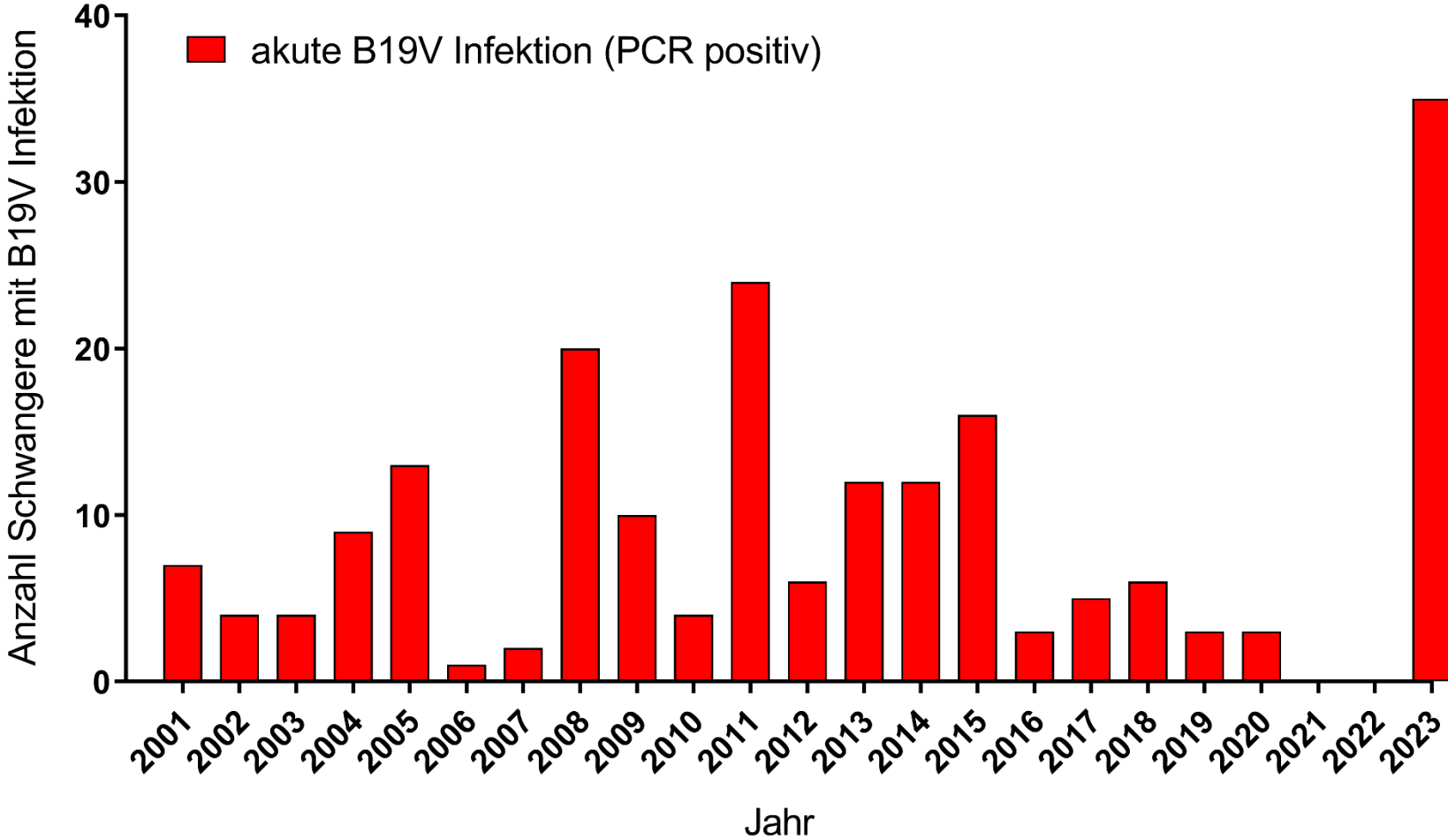
Broliden K et al., Journal of Internal Medicine 2006, 260: 285-304

Parvovirus B19 Übertragung in der Schwangerschaft

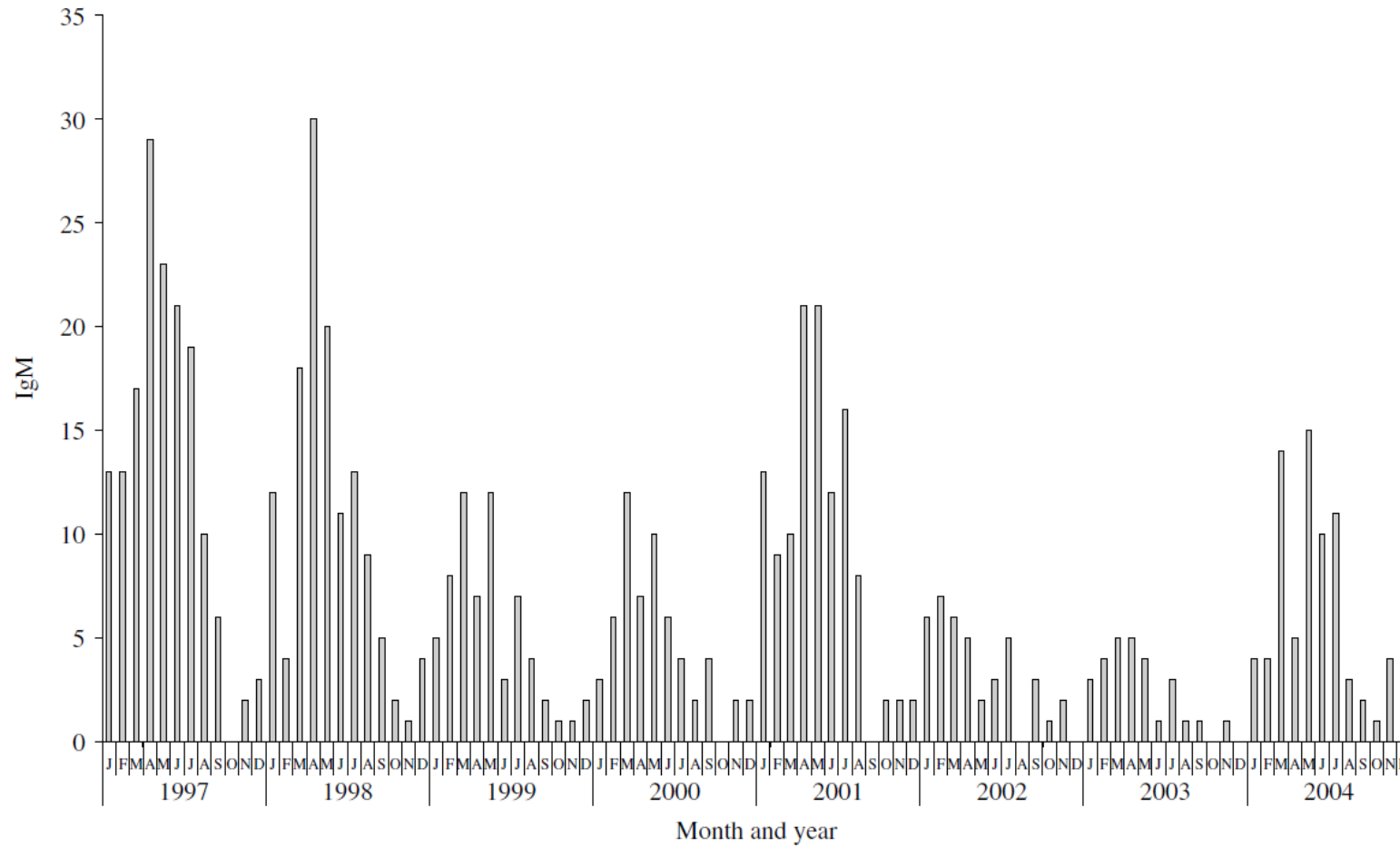


Current Opinion in Virology 2017, 27:8-14

B19V Infektionen bei Schwangeren am Zentrum für Virologie



Saisonale Unterschiede: B19V Infektionen bei Kindern



Epidemiol. Infect. (2007), **135**, 563–569.

Parvovirus B19: Primärinfektion in der Schwangerschaft Kritische Periode

Abort, intrauteriner
Fetaltod

Fetale Anämie

Hydrops fetalis

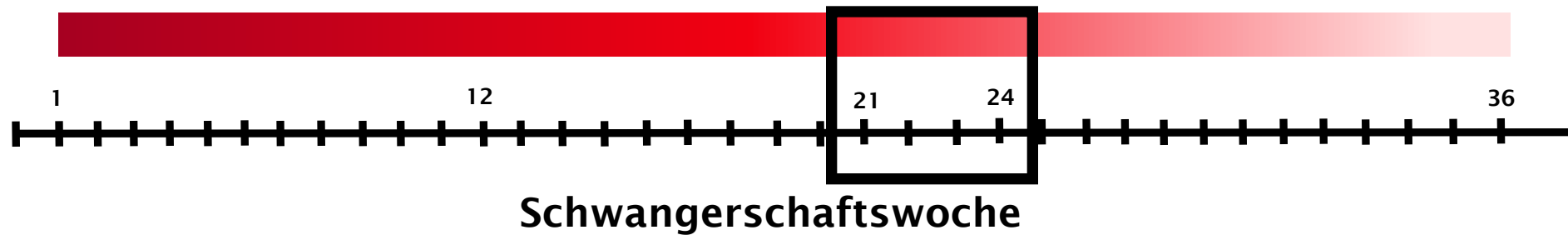


Broliden K et al., Journal of Internal
Medicine 2006, 260: 285-304

Fetale Anämie

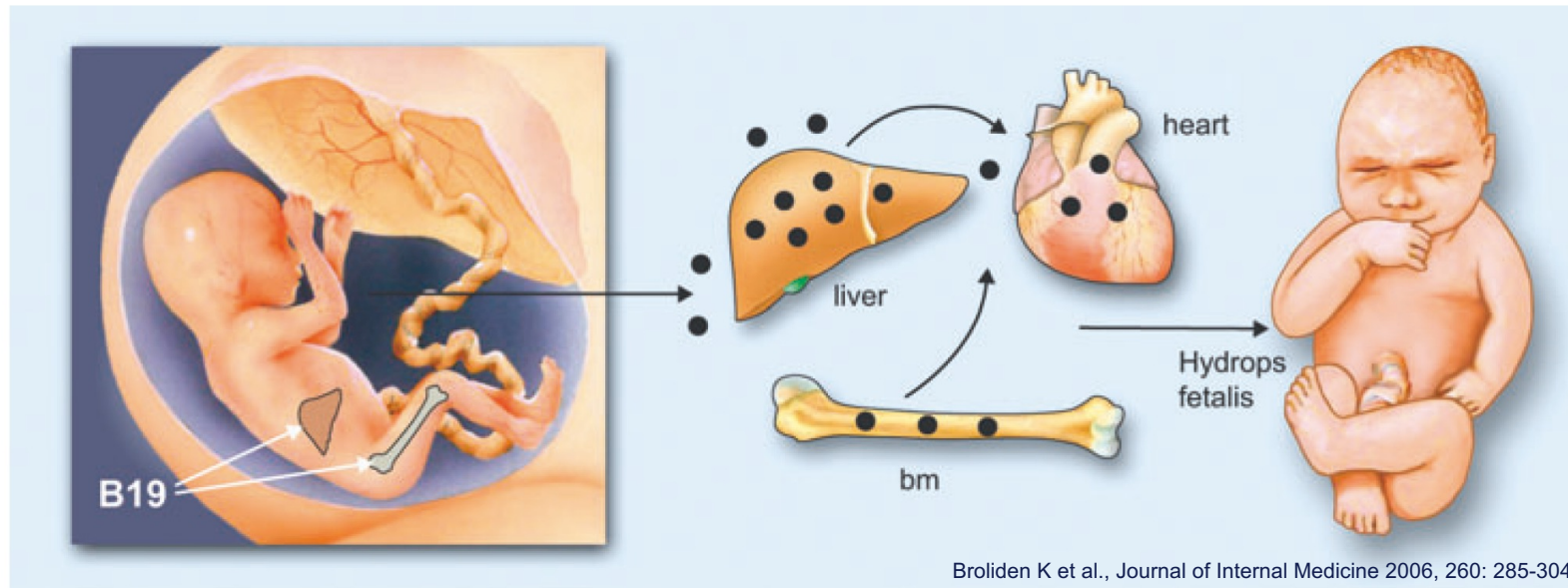
Hepatitis

Myokarditis



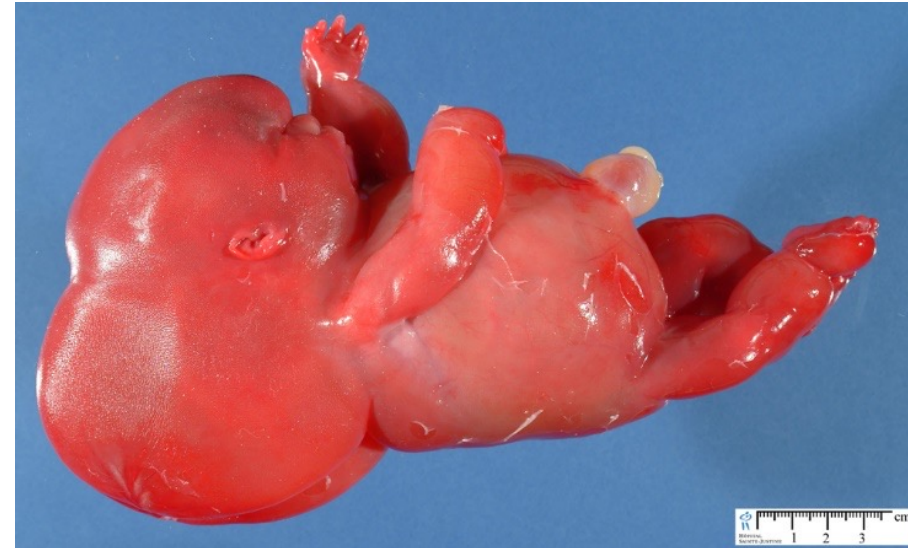
B19V Übertragungsrate: 30%-50%

B19V Infektion in der Schwangerschaft



- Übertragungsrate: ~30-50%
- Komplikationen: ~5-10%
 - Fetale Anämie
 - Hydrops fetalis
 - Hepatitis, Myokarditis
 - Herzfehlbildungen, Herzversagen
 - Abort, intrauteriner Fetal Tod

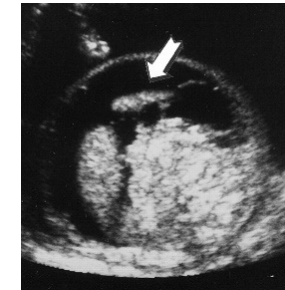
Hydrops fetalis durch B19V



Broliden K et al., Journal of Internal Medicine 2006, 260: 285-304

Therapeutische Intervention bei Anämie durch fetale B19V Infektion

Confirmed parvovirus B19 infection in first 20 weeks gestations



Ultrasound 4 weeks post onset of illness or estimated seroconversion

Findings suggestive of hydrops fetalis

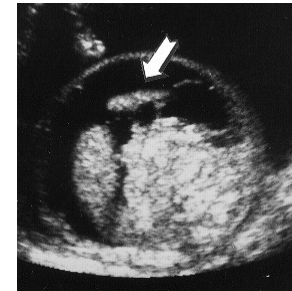
Refer to regional unit of fetal medicine

No fetal abnormality

Repeat ultrasound at 1-2 week interval

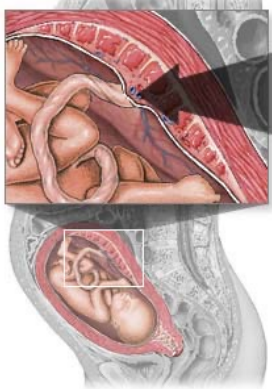
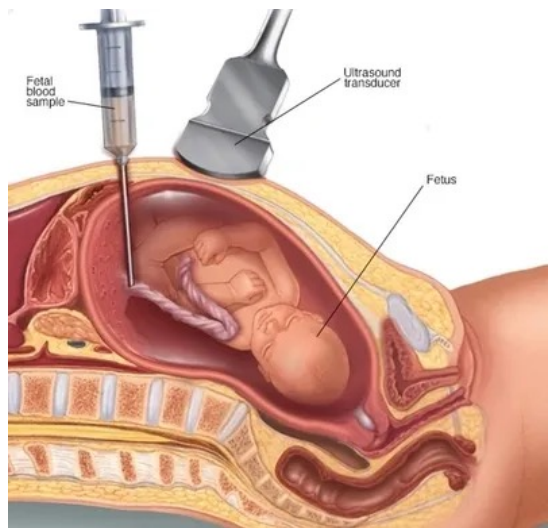
No fetal abnormality at or later than 30 weeks gestation

Reassure



Findings suggestive of hydrops fetalis

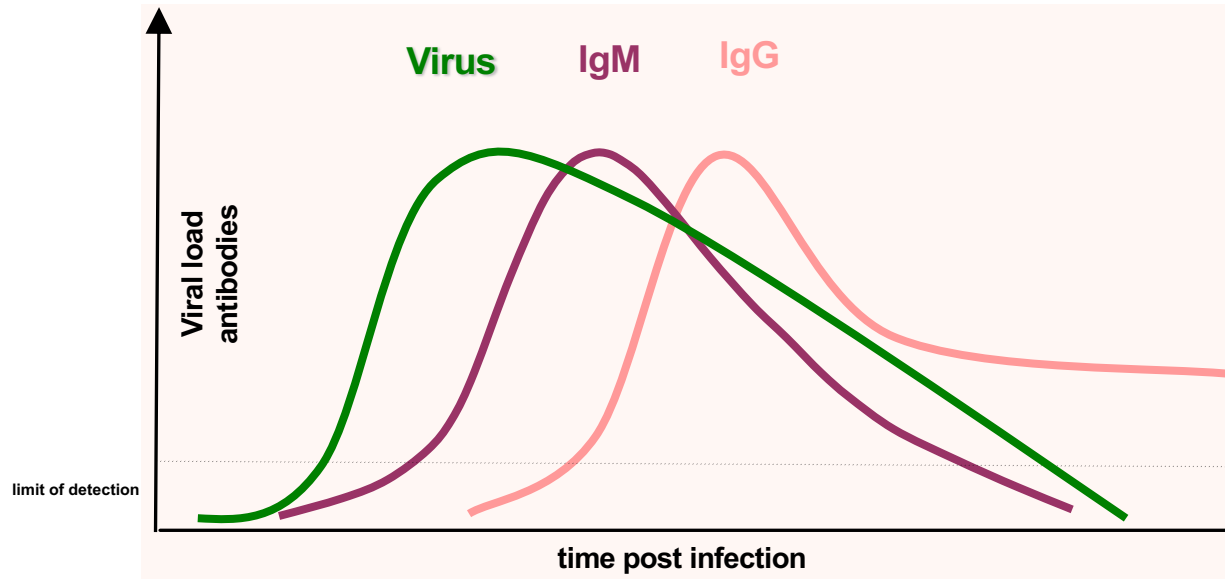
Refer to regional unit of fetal medicine



A fetus may receive a blood transfusion through the umbilical vein in the placenta

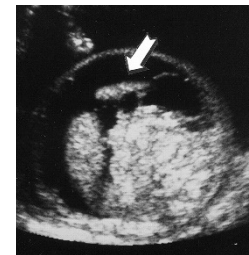
DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02749.x
www.bjog.org

B19V in der Schwangerschaft: Diagnose



PCR + IgM - IgG -	PCR + IgM + IgG -	PCR + IgM + IgG +
-------------------------	-------------------------	-------------------------

Akute Infektion mit B19V



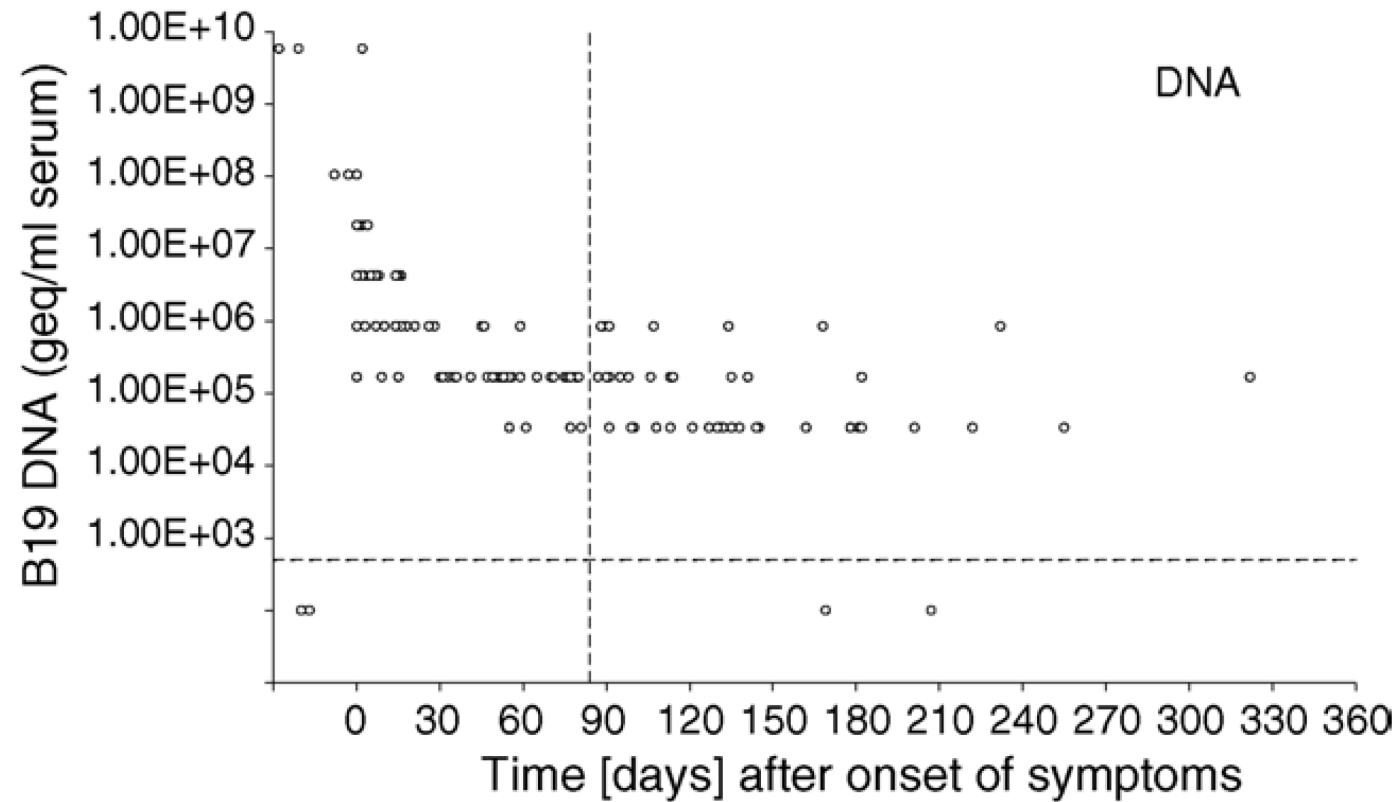
Ultraschall



~12 Wochen

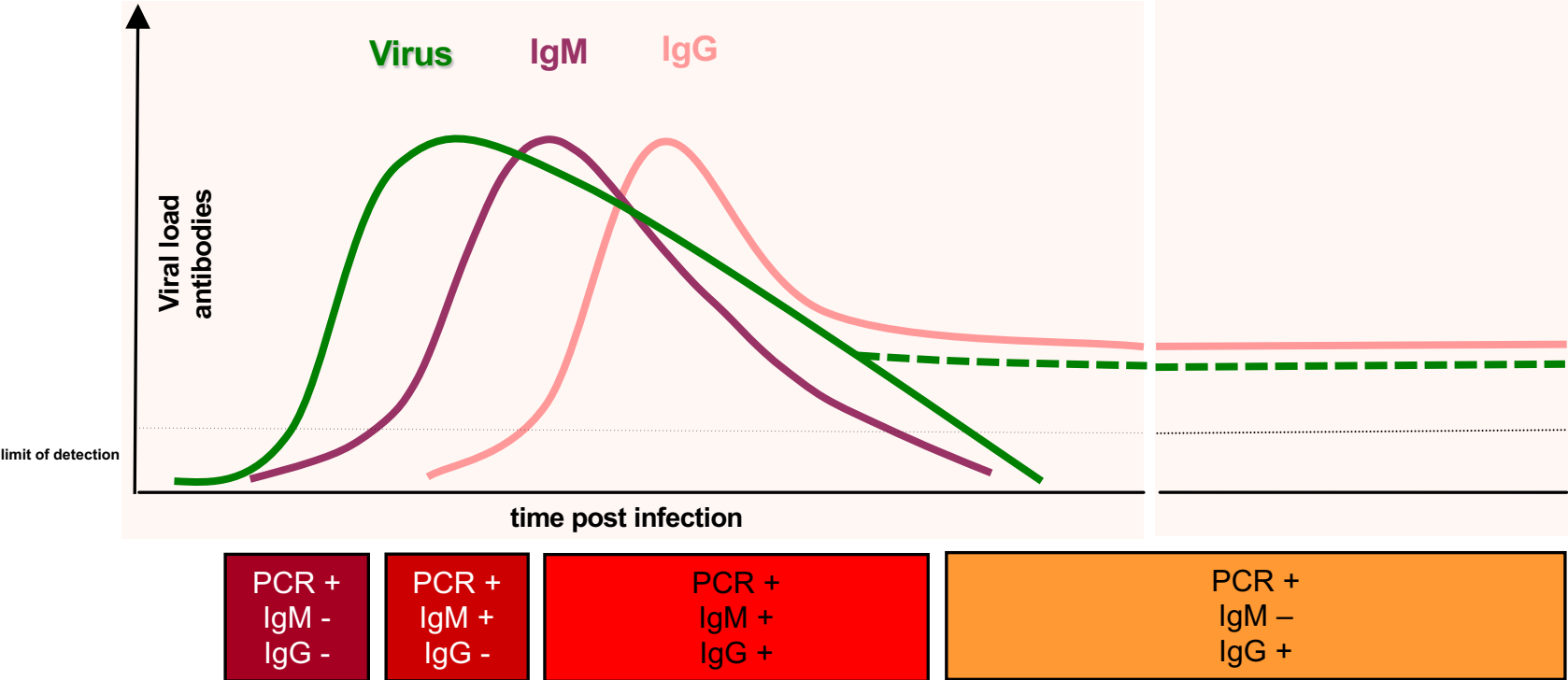


Anhaltende B19V DNAämie bei Schwangeren

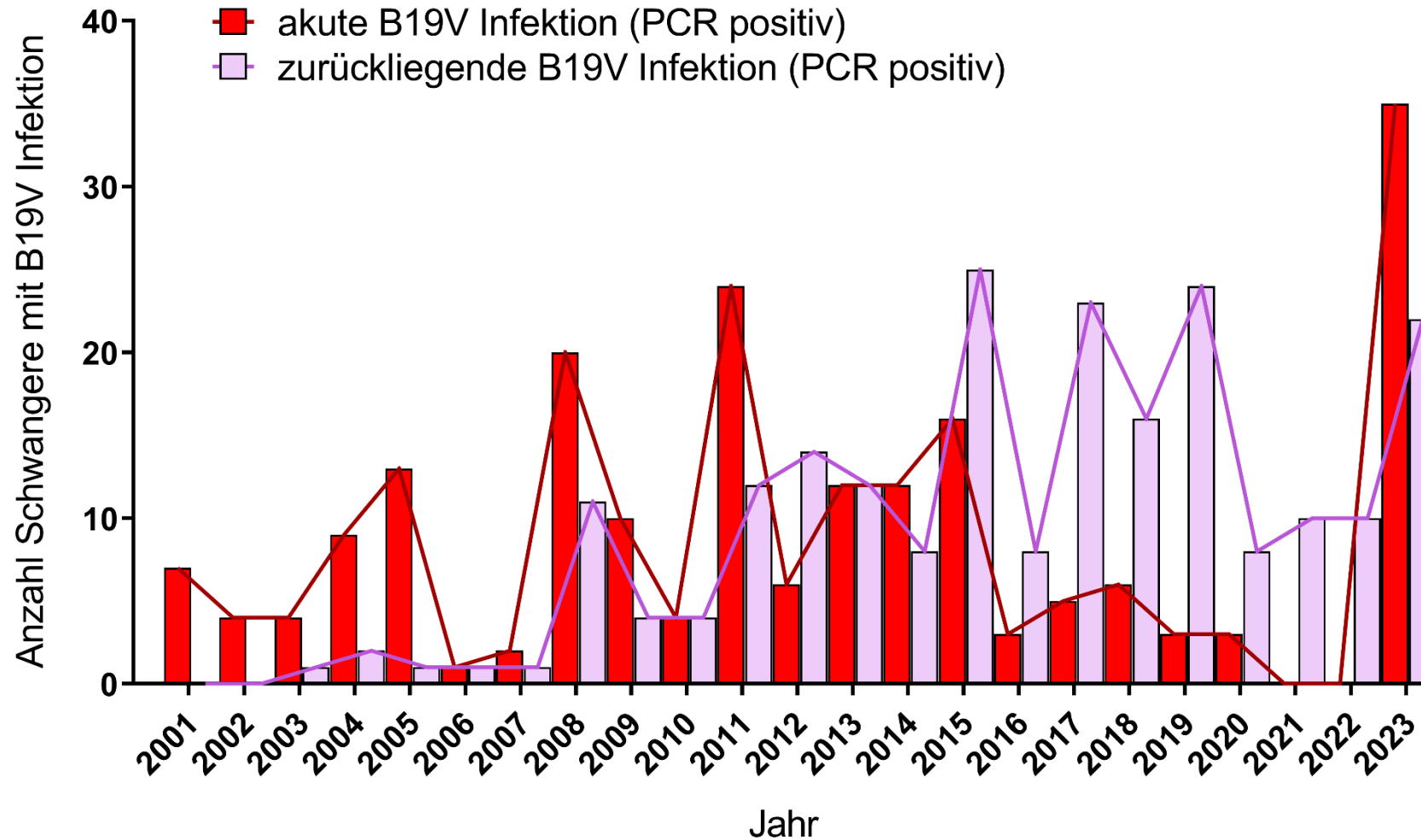


M. Enders et al. / Journal of Clinical Virology 35 (2006) 400–406

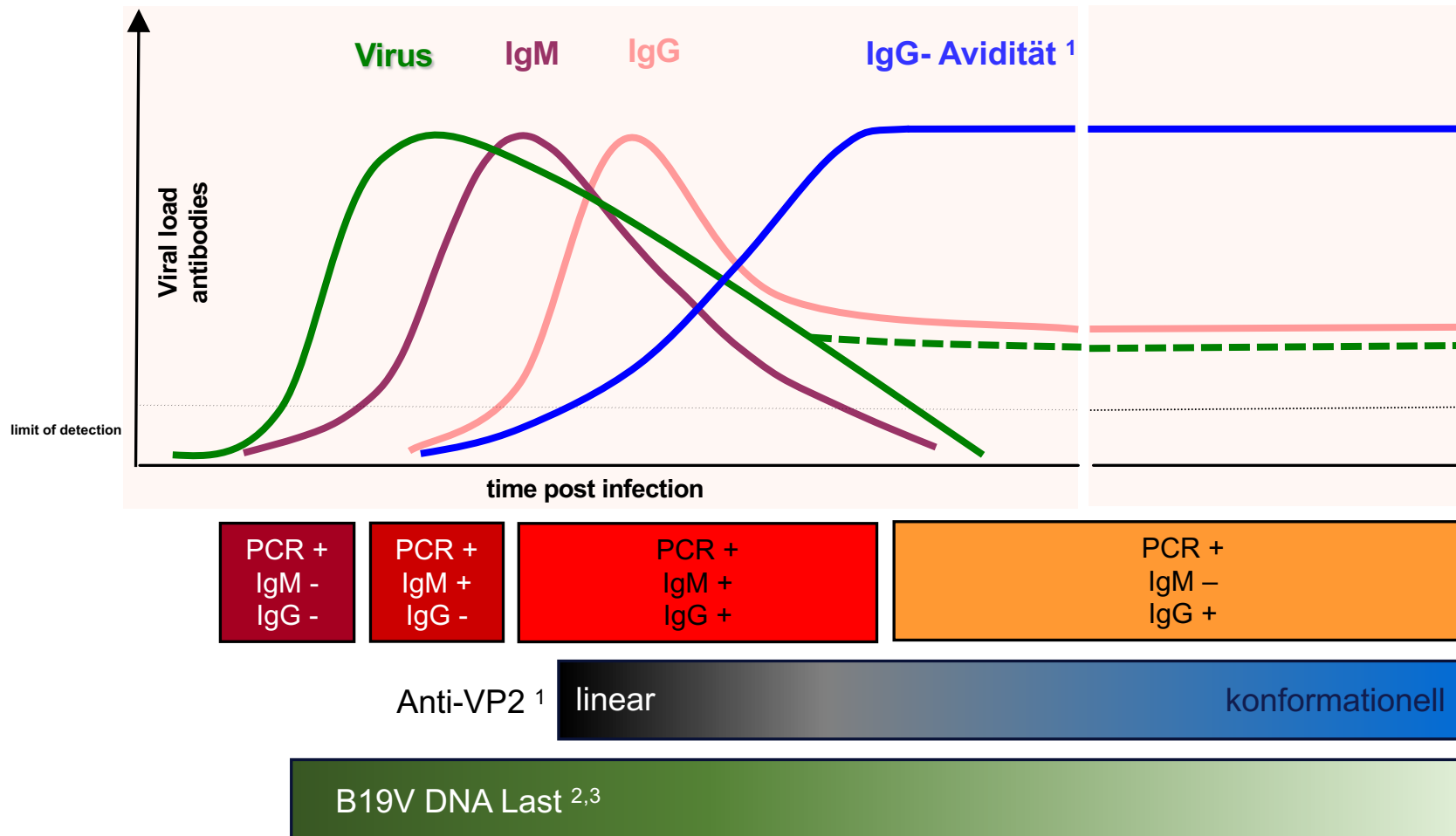
B19V in der Schwangerschaft: Diagnose



Akute B19V Infektionen und Fälle von prolongierter B19V DNAämie bei Schwangeren am Zentrum für Virologie

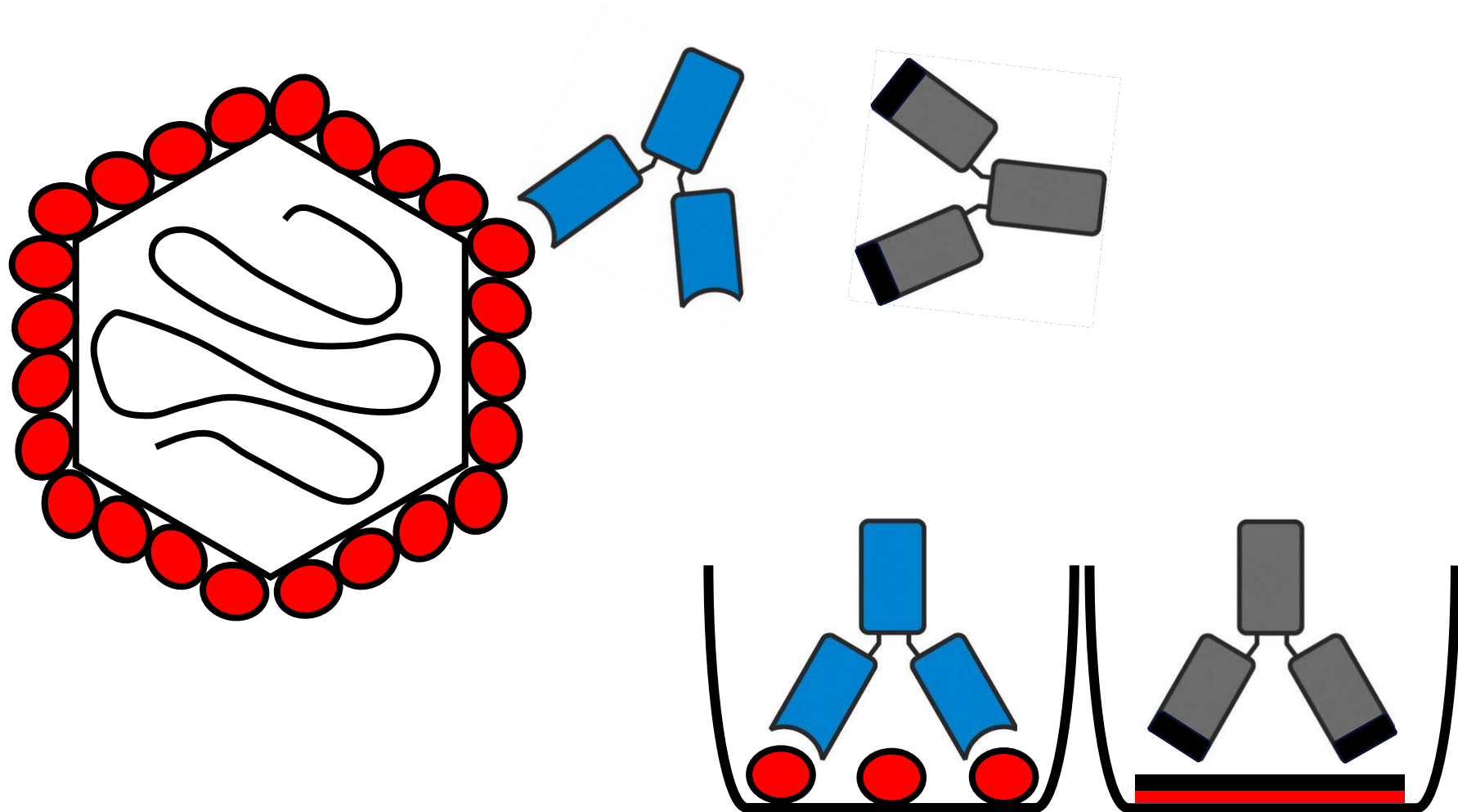


B19V in der Schwangerschaft: Umfassende serologische Diagnostik



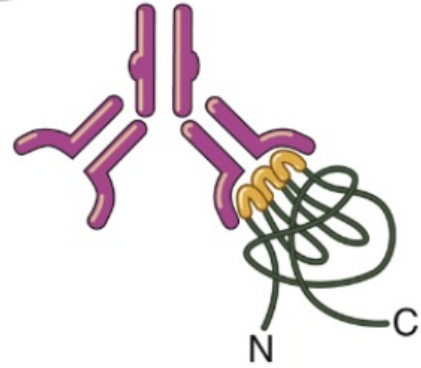
1 Enders M., Hedman K, J Clin Virol 2006 2 Maple PA.,..., Hedman K, J Clin Microbiol 2014 3 Weseslindtner L.,..., Hedman K, J Inf Dis 2017

Epitoptyp-Spezifität

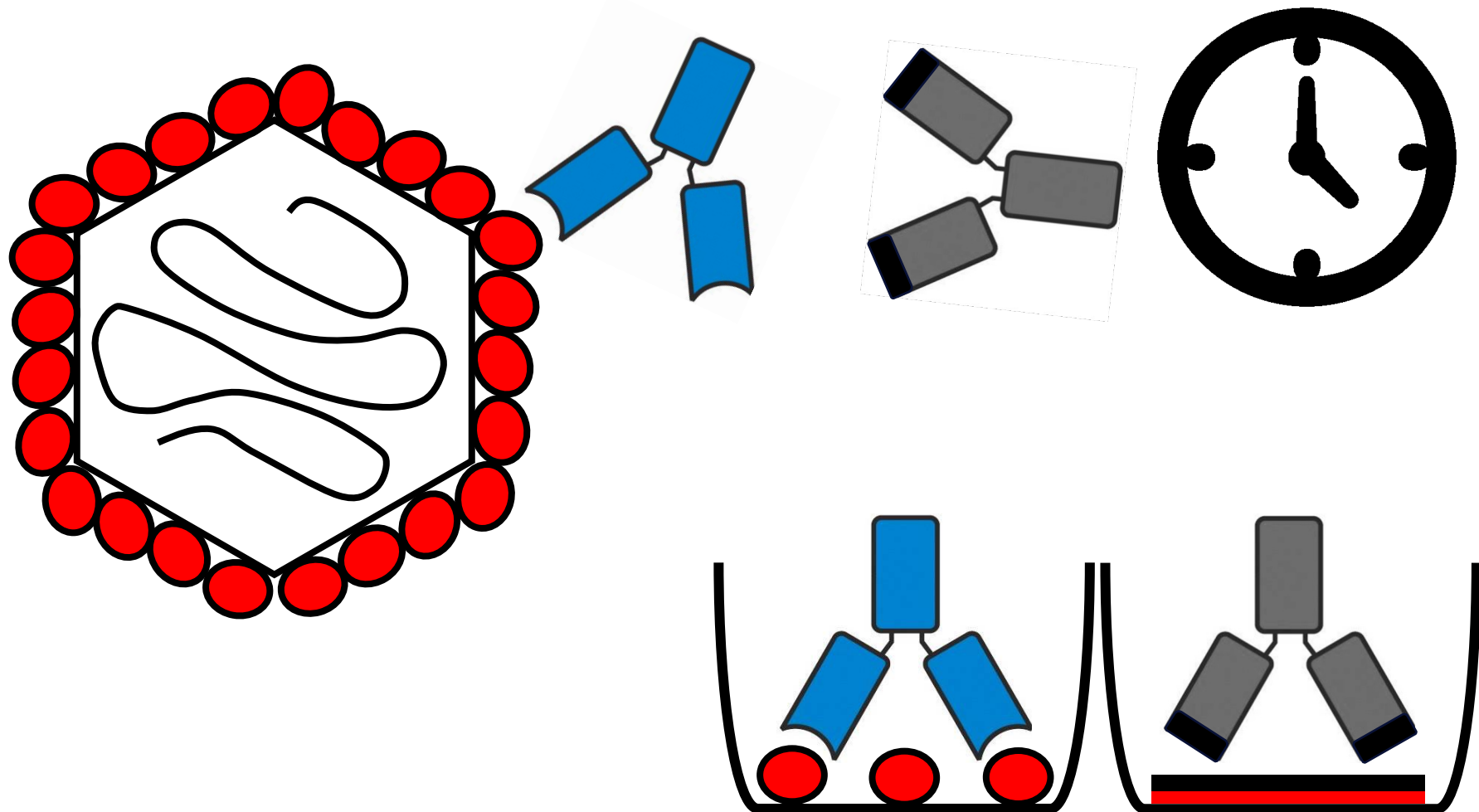


Conformational
determinant

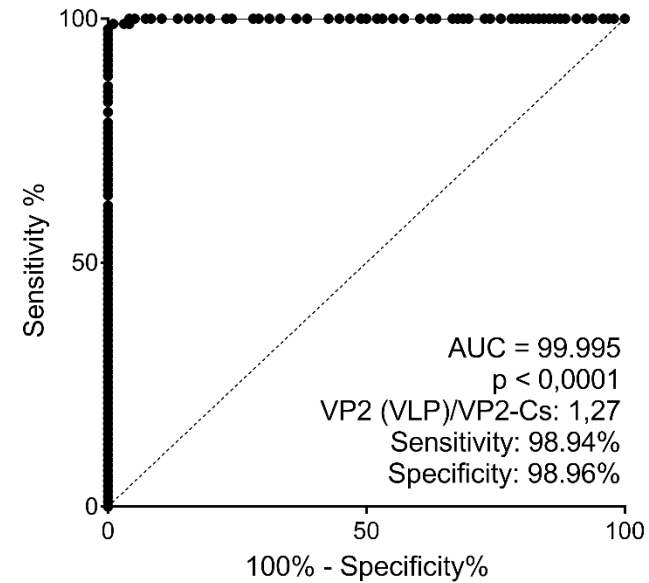
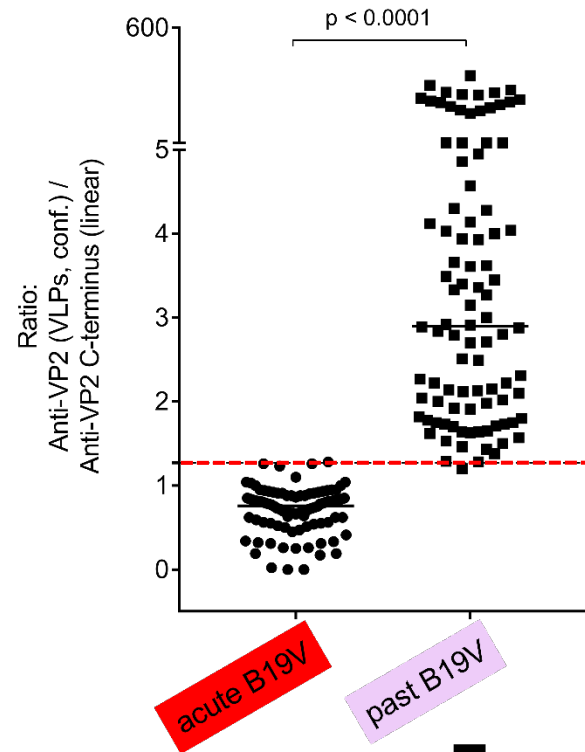
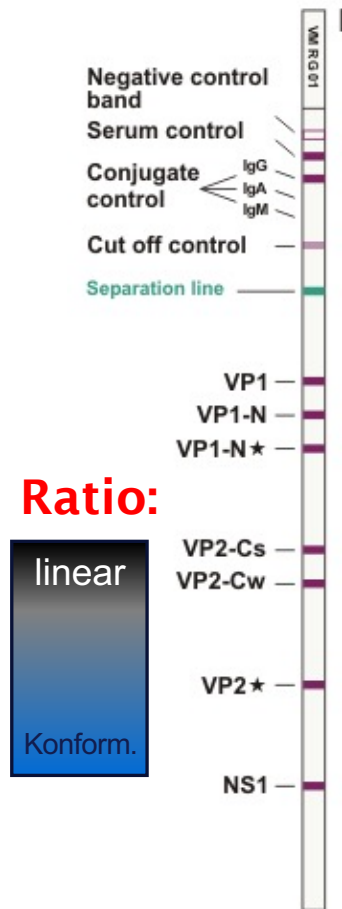
A



Epitoptyp-Spezifität



Anti-B19V-Immuno blot: Unterscheidung von akuter und zurückliegender Infektion bei positiver B19V DNA

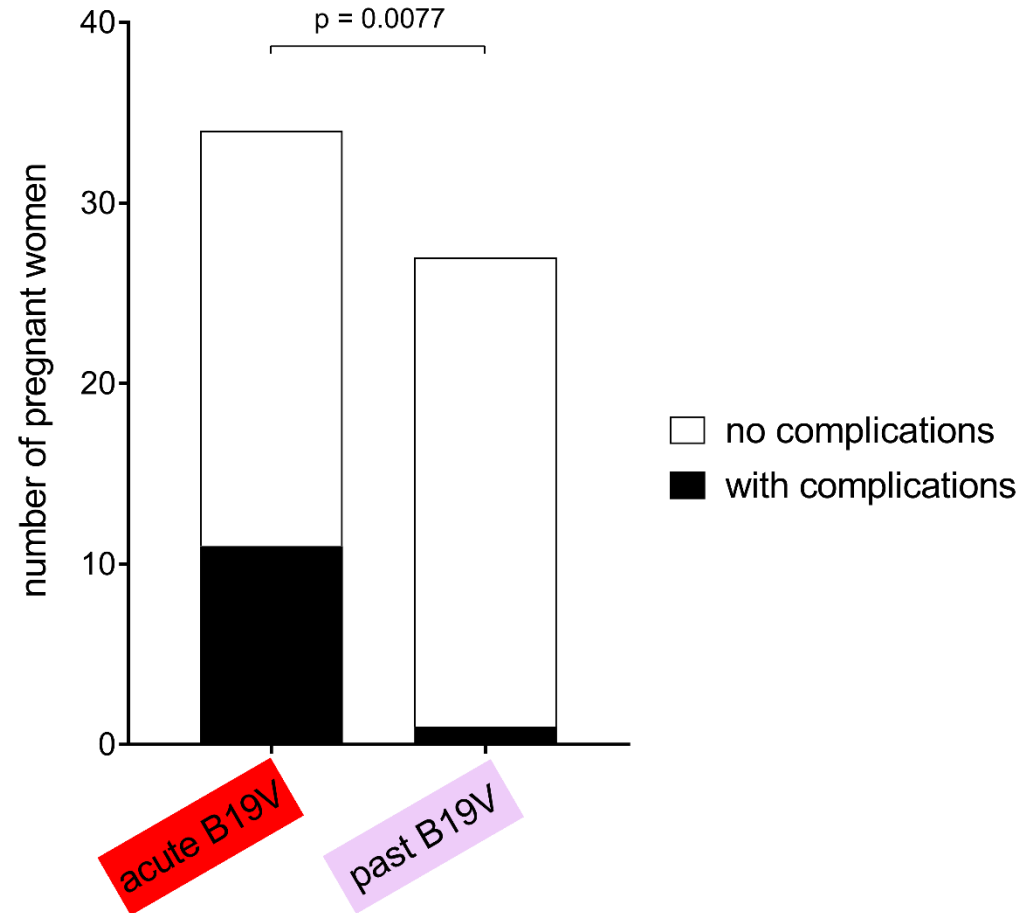


Zurückliegende Infektion mit B19V (mindestens 12 Wochen)

Komplikationsrisiko für die Schwangerschaft in Abhängigkeit vom Stadium der B19V Infektion

Complications

- **Acute B19V infection (n=11)**
 - heart defect, hyperechogenic intestine
 - abort
 - polyhydramnion, advanced intestinal loops
 - hydrops fetalis, fetal anaemia, fetal death
 - increased blood flow velocity, fetal anaemia, premature delivery
 - premature delivery
 - fetal anaemia, emergency sectio
 - fetal anaemia
 - hydrops fetalis, abort
 - hydrops fetalis, abort
 - pericardial effusion
- **Borderline B19V infection (n=1)**
 - fetal anaemia
- **Past B19V infection (n=1)**
 - abort



Der klinische Nutzen eine genaueren Bestimmung des Infektionszeitpunktes mittels Serologie





Der beste Laborbefund ist nur so gut wie seine Interpretation...



IN CASE OF EMERGENCY



SCHWADRON





Vielen Dank für
die
Aufmerksamkeit!