

## Das humane Cytomegalievirus (CMV)

In der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) sind 179 wissenschaftliche Fachgesellschaften (+3 assoziierte) aus allen Bereichen der Medizin zusammengeschlossen. Die AWMF vertritt Deutschland im *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*. In Anlehnung an die Vorab-Publikation zum Stand der Diskussion der AWMF-Leitlinien-Gruppe „Diagnostisches und therapeutisches Management der Zytomegalievirus-Infektion bei Schwangeren, Neugeborenen und Kindern“, ist eine laienverständliche Umformulierung durch das Kompetenzteam „Stark gegen CMV“ erfolgt. Das Ziel ist Eltern, Betroffenen und Interessierten eine führende Studie besser begreiflich und verständlich zu machen. Hierbei werden der Originalaufbau und -Struktur übernommen sowie die Inhalte laienverständlich umgeschrieben.

Aktuelle und weiterführende (Forschungs-) Erkenntnisse sind in den einzelnen Unterrubriken der Homepage zu finden!

### **Aktueller Diskussionsstand zu Diagnostik, Prävention und Therapie**

Das humane Zytomegalievirus (CMV) ist weltweit die häufigste angeborene Infektion, weit vor Röteln und Toxoplasmose. Während der Schwangerschaft können sowohl eine Erstinfektion (Primärinfektion = zum ersten Mal mit CMV infiziert), ein erneutes Vermehren und Auftreten der bereits im Körper befindlichen CMV-Viren (Reaktivierung) oder auch eine erneute Infektion mit einem anderen CMV-Stamm (Reinfektion) die Gesundheit des Ungeborenen (Feten) gefährden. Eine in der Schwangerschaft erworbene (kongenitale= „c“) CMV-Infektion verläuft in den meisten Fällen ohne oder mit unspezifischen, nicht präzisen Symptomen. Die Mehrheit der cCMV-infizierten Neugeborenen ist klinisch gesund und hat keine Anzeichen einer CMV-Erkrankung (asymptomatisch). Dennoch ist es für die Schwangere zu Beginn ihrer Schwangerschaft wichtig ihren CMV-Status zu kennen, um ggf. Hygieneregeln während der Schwangerschaft besonders genau einzuhalten, wenn bei ihr noch keine CMV-Antikörper im Blut nachweisbar sind (CMV seronegativ). Ein Teil der Kinder, deren Mütter sich in der Schwangerschaft zum ersten Mal infiziert haben, werden im Neugeborenen-Hörscreening (Untersuchung der Ohren des Neugeborenen nach der Geburt, Leistung der gesetzlichen Krankenkassen) auffällig, andere entwickeln Hörstörungen, die als *late-onset* Symptomatik (Spätfolge) erst während der ersten Lebensmonate und -jahre auftreten können. Damit diese Kinder möglichst früh behandelt beziehungsweise gefördert werden, ist die frühe und zweifelsfreie Diagnose der im Mutterleib erworbenen CMV-Infektion (cCMV-Infektion) sehr wichtig. Aktuelle Studien zeigen, dass man durch eine rechtzeitige antivirale Therapie die CMV-Erkrankungen der cCMV-infizierten Neugeborenen positiv beeinflussen kann. Die Dokumentation von Behandlungsfällen und die daraus zu gewinnenden Daten, bezüglich des Nutzen und der Risiken von Therapien mit Antiviralspreparaten, sind in Deutschland noch recht unvollständig, eine aktive Impfung gibt es nicht.

## 1. Hintergrund

### 1.1 Verbreitung und Übertragung von CMV auf Neugeborene

CMV wird durch Körperflüssigkeiten wie Urin, Speichel, Muttermilch und Genitalsekret übertragen.

Findet eine nachgeburtliche Erstinfektion mit CMV statt, verläuft sie in rund 80% der Fälle ohne erkennbare Krankheitszeichen oder Beschwerden (=asymptomatisch). In ca. 20% der Fälle werden vorübergehende grippeähnliche Symptome oder auch Hauterscheinungen beobachtet, nur selten schwere Verläufe mit Lungenentzündungen.

Eine Meldepflicht für vorgeburtliche (cCMV-)Infektionen besteht in Deutschland nicht. Die CMV-Diagnostik, das bedeutet Maßnahmen die zur Erkennung einer Krankheit oder Infektion ergriffen werden, sind kein fester Bestandteil in den Vorsorgeuntersuchungen einer Schwangerschaft. Die Häufigkeit einer Erstinfektion (=Primärinfektion) von Schwangeren mit CMV kann daher nur auf ca. 0,5-% geschätzt werden, was ungefähr 1500 bis 4500 infizierte Neugeborene pro Jahr in Deutschland bedeutet. Eine Infektion während der Schwangerschaft wird im Blut durch spezifische Antikörper (CMV IgG) als Folge der Immunantwort auf eine Infektion nachgewiesen. Werden Antikörper im Blut nachgewiesen, so wird das als seropositiv bezeichnet. Nach der Erstinfektion kann das Virus lebenslang im Körper überdauern und in Abständen erneut ausbrechen (=seksepsiden), ohne dass hierbei Symptome oder Krankheitsbilder auftreten müssen. Der Grund und die Häufigkeit für die Reaktivierung des Virus auch innerhalb der Schwangerschaft sind derzeit noch nicht gut genug untersucht und schwer vorhersagbar. Bei jeder Reaktivierung des Virus kann eine Virusausscheidung in den Körperflüssigkeiten erfolgen.

Es gibt nur wenige Studien, die aufzeigen wie häufig im Körper ein erneutes Vermehren und Auftreten der bereits im Körper befindlichen CMV-Viren (Reaktivierung) oder eine erneute Infektion mit einem anderen CMV-Stamm (Reinfektion) stattfinden. In den USA konnte man bei etwa 50% gesunder, junger und zuvor bereits CMV-infizierter Frauen (d.h. keine Erstinfektion durchlaufen und somit CMV-seropositiv) vorübergehende Zeiträume feststellen, in denen das Virus erneut im Blut nachweisbar war. Relativ gut untersucht ist die Reaktivierung von CMV während der Stillzeit: Bis über 95% der stillenden, seropositiven Mütter weisen CMV-Reaktivierungen auf. Dadurch erfolgt eine Virusausscheidung in der Muttermilch die zu einer möglichen Infektion des Kindes nach der Geburt führt. Die Infektion verläuft bei gesunden, reifgeborenen Neugeborenen mit einem funktionierendem Immunsystem in der Regel ohne Beschwerden und Symptome, weshalb dies kein Stillproblem darstellt. Die nachgeburtliche Übertragung von CMV über die Muttermilch trägt wesentlich zu der in Deutschland beschriebenen Rate von ca. 20% der seropositiven Kinder im Alter von ein bis zwei Jahren bei. Infizierte Kleinkinder scheiden nach einer CMV-Infektion erhöhte Mengen der Viren in Speichel und Urin aus, wodurch andere Kinder wiederum angesteckt werden können. Daher sind Krippen, Kindergärten und auch windelfreie Interaktionsgruppen (z.B. PEKiP, Babymassage, Babyschwimmen) eine erhebliche potentielle Infektionsquelle für Kinder und deren Eltern und somit für Primärinfektionen von Schwangeren. Eine Durchseuchung mit CMV lässt sich bei ca. 32% der 14- bis 17-jährigen feststellen.

In Deutschland haben bereits 40 bis 50% der Schwangeren Antikörper gegen das CMV-Virus und sind somit seropositiv. Trotzdem gilt Deutschland als ein niedrig CMV-durchseuchtes Land. Es wird geschätzt, dass ca. 0,2 bis 0,6% aller Neugeborenen mit einer in der Schwangerschaft erworbenen und

somit angeborenen (=kongenital) CMV-Infektion geboren werden. Jährlich entspricht das ungefähr einer Zahl von rund 1.500 bis 4.500 cCMV-infizierten Neugeborenen. Die Übertragung des CMV-Virus über die Plazenta (Mutterkuchen) erfolgt meistens im Rahmen einer Primärinfektion und die Wahrscheinlichkeit hierfür steigt mit der Dauer der Schwangerschaft, je früher in einer Schwangerschaft eine Infektion stattgefunden hat, desto wahrscheinlicher wird die Übertragung auf das Kind. Der Anteil von Primär- oder Nicht-Primärinfektion an der Gesamtzahl der cCMV-infizierten Neugeborenen ist abhängig von der prozentualen Verteilung der Durchseuchung im Land, ist aber in aktuellen Studien noch nicht hinreichend untersucht.

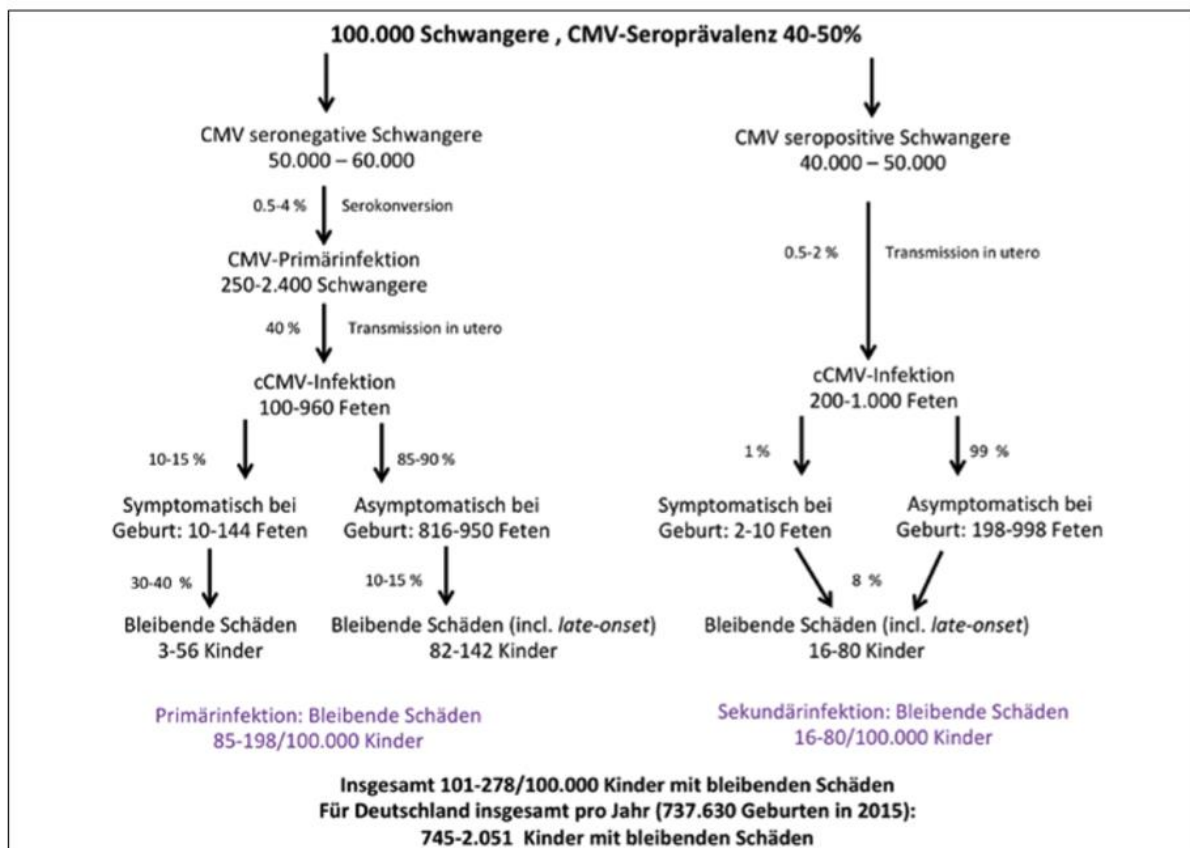


Abbildung 1: Hochrechnung zur Verbreitung der cCMV-Infektion in Bevölkerungen mit niedriger Durchseuchung wie z.B. Deutschland

## 1.2 Symptome, Krankheitsbilder und -verläufe der cCMV-Infektion

Die cCMV-Infektionen können asymptomatisch (ca. 85-90%) bis hin zu lebensbedrohlichen Erkrankungen verlaufen. Vor allem CMV-Infektionen vor der 20. Schwangerschaftswoche können zu:

- Fehlgeburten (Aborten),
- Fehlbildungen des Schädels durch einen zu geringen Kopfumfang (Mikrozephalie),
- Fehlbildungen des Gehirns (zerebrale Fehlbildung),
- Schweren Organschädigungen,

- Gleichzeitige Vergrößerung der Leber und der Milz (Hepatosplenomegalie (HSM)),
- Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen (Retardierung) in motorischen, kognitiven (lernen, planen, konzentrieren, vorstellen), sprachlichen, emotionalen und sozialen Bereichen,
- Augenschädigungen
- Und/oder Hörschädigungen führen.

Diese schweren Erkrankungen können bei den Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft, aber auch nach der Geburt des Kindes auffallen.

CMV-Infektionen nach der 20. Schwangerschaftswoche werden zwar häufiger über den Mutterkuchen auf das Ungeborene übertragen (transplazentare Übertragung), verursachen aber eher keine schweren Schädigungen mehr. Gleiches gilt vermutlich auch für CMV-Übertragungen im Rahmen von Nicht-Primärinfektionen, die ebenfalls diverse Schädigungen verursachen können, aber eher seltener zu schweren oder tödlichen (letal) Verläufen führen.

Die Symptome und Krankheitsanzeichen einer cCMV-Infektion können bei den Neugeborenen sehr unauffällig/verborgen sein und sind daher nicht immer direkt zu erkennen (siehe auch Tabelle 1). Krankheitsbilder, wie verstreute punktförmige Hautblutungen (disseminierte Petechien = kleine, punktförmige Mikroeinblutungen in die Haut durch gerissene kleinste Blutgefäße=Kapillaren), gleichzeitige Vergrößerung der Leber und der Milz (Hepatosplenomegalie) sind typisch für eine cCMV-Infektion. Weiterhin sind Wachstumsverzögerungen, ein zu geringer Kopfumfang (Mikrozephalie) und Frühgeburtlichkeit mögliche Symptome. Auffällige Neugeborenen-Hörscreenings sollten besonders beachtet werden, da die cCMV-Infektion einen hohen Anteil der frühkindlichen (Geburt bis Vorschulalter) Schwerhörigkeit verursacht. Dauerhafte Hörstörungen wie Schallempfindungsschwerhörigkeit (veränderte Wahrnehmung von Klängen und Tönen durch eine Störung im Innenohr (Hörschnecke), oder Schädigungen des Hörnervs findet man bei vielen der cCMV-infizierten Kinder. In Industrieländern sind 33-66% der Kinder mit symptomatischer cCMV-Infektion (d.h. seit der Geburt auffälligen und für cCMV-Infektionen typischen Krankheitsbildern) und 10-12% der Kinder mit asymptomatischen cCMV-Infektion schwerhörig. Auch wenn 85-90% der unauffälligen cCMV-infizierten Kinder, die sogar ggf. bis zum 2. Lebensjahr unauffällig bleiben und eine normale kognitive Entwicklung haben, können in den weiteren Lebensjahren bis zum Erwachsenenalter trotzdem Hörstörungen bis hin zur Ertaubung entwickeln (verzögerte late-onset Symptomatik). Die Häufigkeit der verzögerten late-onset Symptomatik bei zunächst asymptomatisch cCMV-Infizierten liegt bei bis zu 25%. Die Hörstörungen beginnen dabei meist nur auf einem Ohr, werden ausgeprägter und bei der Hälfte der Betroffenen entwickelt sich die Schwerhörigkeit auf beiden Ohren bis zum 18. Lebensjahr. Diese Betroffenen können nach deutschen Leitlinien Patienten von Cochlea Implantaten (elektronische Hörprothese) werden. Eine Früherkennung und -versorgung ist daher auch bei einseitiger Schwerhörigkeit geboten.

Nicht eindeutig geklärt ist die Vorhersage für die körperliche und geistige Entwicklung (neurologische Entwicklung) sowie des Hörvermögens, wenn bei cCMV-infizierten Neugeborenen teilweise Gefäßveränderungen (lenktikulostriatalen Vaskulopathien) im Gehirn durch Ultraschalluntersuchungen auffallen.

Symptome und Krankheitsbilder bei cCMV-infizierten Neugeborenen	
Allgemeine Auffälligkeiten	Frühgeburtlichkeit <b>Stark vermindertes Geburtsgewicht (intrauterine Wachstumsretardierung &lt; 3. Perzentile)</b>
Auffälligkeiten der Haut	<b>Verstreute punktförmige Hautblutungen (disseminierte Petechien=kleine, gerissene Blutgefäße (Kapillaren))</b> <b>Ausgeprägte Gelbsucht mit einem hohen Anteil direkten Bilirubins (Verdinikterus (direkte Hyperbilirubinämie))</b> Kapillarblutungen in der Haut, Unterhaut oder den Schleimhäuten (Purpura) Punktförmige Hautblutungen bei Neugeborenen meist am Rumpf, Kopf und Hals (Blueberry-Muffin-Baby)
Auffälligkeiten des zentralen Nervensystems inkl. Hör- und Sehfunktion	<b>Geringer Kopfumfang (Mikrozephalie, &lt; 3. Perzentile)</b> <b>Schallempfindungsschwerhörigkeit bis Taubheit (Neugeborenen-Hörscreening)</b> Entzündung der Netzhaut und der Aderhaut (Chororetinitis inkl. Retinale Narbe) Unheilbare Erkrankung des Sehnervs (Optikusatrophie) Fehlbildungen und/oder Fehlen von Gehirnstrukturen (Ventrikulomegalie) teilweise oder vollständige Gefäßverschlüsse im Gehirn (lenkikulostriatalen Vaskulopathien) <b>Schädigung der weißen Hirnsubstanz die zu Entwicklungsstörungen des Gehirns führt (Periventrikuläre Hyperechogenität)</b> Fehlbildungen des Zentralen Nervensystems (Migrationsstörungen)
Klinisch-neurologische Störungen	Entwicklungsstörung der Bewegungsabläufe (Motorik) Körperliche Krampfanfälle die durch eine Fehlfunktion von Nervenzellen im Gehirn ausgelöst werden (Zerebrale Krampfanfälle)
Erkrankungen des Magen-Darmbereichs	<b>Gleichzeitige Vergrößerung der Leber und der Milz (Hepatosplenomegalie (HSM))</b> Darmentzündung (Enteritis) bis hin zur akut, entzündlichen Erkrankung von Dünn- und Dickdarm (Nekrotisierende Enterokolitis)
Erkrankungen der Atemwege	Lungenentzündung (Pneumonie)
Auffällige Laborwerte	
Klinische Chemie (analytische Erfassung chemischer Kenngrößen, die sich aus physiologischen oder biochemischen Vorgängen im Körper ergeben)	Stoffwechselstörung: Aspartataminotransferase (ASAT (=GOT) > 80 U/L; Konjugierte Hyperbilirubinämie

Blutbildveränderungen	<b>Verminderte Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie (&lt;100.000/mm<sup>3</sup>))</b> Blutarmut (Anämie) Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie)
Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (Liquor cerebrospinalis)	z.B. Liquoreiweißerhöhung

*Tabelle 1: : Symptome und auffällige Laborwerte, die bei Neugeborenen von CMV-seropositiven Müttern als Hinweis auf eine cCMV-Infektion gewertet werden können (fett gedruckt: Häufige Symptome und Auffälligkeiten). Bei Vorliegen einer der angegebenen Erkrankungszeichen soll eine labordiagnostische Abklärung der cCMV-Infektion durch quantitativen Nachweis von CMV-DNA in einer Speichelprobe (Abstrich der Mundschleimhaut/Wangeninnenseite) möglichst zeitnah nach Geburt erfolgen. Ein positiver Befund ist durch einen weiteren Nachweis (der quantitativen CMV-PCR) im Urin zu bestätigen.*

## 2. Aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der cCMV-Infektion

In Deutschland formulieren Experten aus medizinischen Fachgesellschaften Leitlinien (Empfehlungen) zur Erkennung und Behandlung von Krankheiten. Seit 2014 gibt es eine AWMF-Leitlinie auch für die cCMV-Infektion, welche gegenwärtig aktualisiert wird.

Gegen die CMV-Infektion gibt es derzeit keine aktive Impfung, jährlich infizieren sich ca. 4000 Schwangere in Deutschland erstmals mit dem Virus. Bei CMV-Erstinfektionen bei Schwangeren sind ca. 85-90% der geborenen Kinder nach der Geburt ohne Symptome einer Erkrankung. Die Feten sind besonders gefährdet, wenn sich ihre Mutter im 1. Drittel der Schwangerschaft zum ersten Mal mit dem CMV-Virus infiziert.

Den CMV-Status zu Beginn einer Schwangerschaft zu kennen ist ratsam, da eine noch nicht infizierte (seronegativ) Frau mit Hygienemaßnahmen das Risiko einer CMV-Infektion halbieren könnte. Darüber hinaus könnte sie sich im weiteren Verlauf der Schwangerschaft testen lassen, um bei einer neu auftretenden CMV-Infektion eingehendere Untersuchungen wie z.B. Ultraschall-, Blut- oder auch Fruchtwasseruntersuchungen zu initiieren.

Bei Verdacht auf eine Erstinfektion ist eine Labordiagnostik (Bestimmung von Antikörpern IgM und IgG, siehe 2.1.1) sinnvoll, die Aufschluss darüber geben kann, ob es sich um eine Primärinfektion oder um eine Reaktivierung handelt.

## **2.1 Diagnostik bei Neugeborenen**

### **2.1.1 Labordiagnostik der cCMV-Infektion**

Sind Mütter seropositiv kann das Virus auf den Säugling durch das Stillen übertragen werden. Das ist in der Regel für ein gesundes Reifgeborenes nicht problematisch. Für sehr kleine Frühgeborene oder Neugeborene mit schweren Erkrankungen kann es aber eine Gefährdung sein, die ggf. auch im weiteren Verlauf zu Spätfolgen führen kann.

Möglichst in der ersten Woche, spätestens zum Ende der dritten Woche sollte eine Labordiagnostik erfolgt sein um unterscheiden zu können ob das Neugeborene eine in der Schwangerschaft erworbene (kongenital - cCMV) oder eine früh nach der Entbindung (postnatal) erfolgte Infektion hat.

Der Nachweis erfolgt durch eine Urin- und/oder Mundschleimhautabstrich-Untersuchung beim Kind mittels quantitativer PCR (ein Verfahren, um winzige Mengen DNA-Abschnitte zu kopieren und somit viel Material zur Diagnostik zu gewinnen) oder eine Kurzzeitkultur aus den genannten Proben.

Eine Speichelprobe sollte frühestens 2 Stunden nach dem letzten Stillen erfolgen. Sollte eine Untersuchung nur durch eine Speichelprobe erfolgen und diese positiv sein, so sollte dieser Befund durch einen CMV-DNA-Nachweis durch den Urin des Neugeborenen bestätigt werden. Fällt dieser ebenfalls positiv aus, dann ist eine kongenitale CMV-Infektion (cCMV) bestätigt und weitere Untersuchungen zur Klärung der Frage, ob Symptome der cCMV-Infektion vorliegen, z.B. ein potentiell Risiko für die Entwicklung einer Hörstörung, notwendig. In den Laborproben wird die Höhe der Viruslast bestimmt. Bei Kindern mit geringer Viruslast fand man weniger Entwicklung von Hörstörungen. Der ermittelte Wert ist auch der Ausgangs- und Kontrollwert, wenn das Kind mit einer antiviralen Therapie behandelt wird. So kann der Erfolg einer Behandlung und die erforderliche Dauer besser beurteilt werden.

## **2.2 Gründe, die eine labordiagnostische Abklärung der cCMV-Infektion bei Neugeborenen notwendig machen**

### **2.2.1 Gründe aus dem Zeitraum der Schwangerschaft**

Grundsätzlich sollte eine labordiagnostische Untersuchung des Neugeborenen stattfinden, wenn es sich um eine nachgewiesene oder vermutete CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft handelt. Sinnvoll ist eine Bestimmung der CMV-IgG-Antikörper für alle Schwangeren am Schwangerschaftsbeginn. Für Schwangere mit beruflichen und/oder familiären Kontakten zu Kleinkindern sollte eine Bestimmung von CMV-IgG und CMV-IgM-Antikörpern erfolgen. Wird CMV-IgM nachgewiesen, sollte umgehend die Aviditätsbestimmung (Abschätzung der Festigkeit von Antikörper-Antigen-Bindungen) der CMV-IgG-Antikörper erfolgen um eine akute, kürzlich abgelaufene Infektion abzuklären. Hierbei kann unter Umständen auch festgestellt werden, ob das Immunsystem anfängt Antikörper gegen das Virus zu entwickeln (Serokonversion), welches eine CMV-Primärinfektion eindeutig sichert. Wird kein Test zur Klärung an- oder abwesender Antikörper im Blut der Schwangeren zu Schwangerschaftsbeginn durchgeführt, dann soll eine Serum-Rückstellprobe (Bestandteile des Blutes) archiviert werden, um Rückschlüsse auf den Ausgangsstatus im Blut zu untersuchen.

Zeigen sich während der Schwangerschaft im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen Ultraschallauffälligkeiten beim Ungeborenen, die auf eine mögliche cCMV-Infektion hinweisen, dann soll umgehend der CMV-Serostatus der Schwangeren festgestellt werden. Hierbei soll sowohl die Anzahl der Antikörper CMV-IgG als auch die Aviditätsbestimmung von CMV-IgG bestimmt werden. Zusätzlich sollte beim Ungeborenen eine labordiagnostische Abklärung auf das Vorliegen einer cCMV-Infektion erfolgen.

### **2.2.2 Symptome und Bestätigungsuntersuchungen einer cCMV-Infektion beim Neugeborenen**

Eine cCMV-Infektion von Neugeborenen kann grundsätzlich nur bei Müttern vorliegen, die selbst mit CMV infiziert sind oder waren (seropositiv). Eine cCMV-Infektion kann sich durch eine Vielzahl von Krankheitsanzeichen ausprägen, weshalb im Folgenden nur die häufigsten Krankheitsanzeichen aufgezählt werden – kein Anspruch auf Vollständigkeit. In Tabelle 3 sind mehrere Krankheitsanzeichen gelistet, die einen Verdacht auf eine cCMV-Infektion beim Neugeborenen erhärten. In jedem Fall soll bei verstreuten punktförmige Hautblutungen (disseminierte Petechien = kleine, gerissene Blutgefäße Kapillaren), bei gleichzeitiger Vergrößerung der Leber und der Milz (Hepatosplenomegalie (HSM)), bei Fehlbildungen des Schädels durch einen zu geringen Kopfumfang (Mikrozephalie), einem zu geringen Geburtsgewicht (< 3. Perzentile bei entsprechendem Gestationsalter) sowie bei Frühgeburtslichkeit eine Blutuntersuchung zur Feststellung von CMV durchgeführt werden. Auch bei auffälligen Laborwerten (z.B. verminderte Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie, ausgeprägte Gelbsucht (erhöhte Gallenfarbstoffkonzentration, Hyperbilirubinämie) mit einem hohen Anteil direkten Bilirubins, Transaminasenerhöhung die zu Schäden an Leber und Muskeln führen kann) oder auffälligen Untersuchungen mit Medizingeräten wie das Neugeborenen-Hörscreening oder ein Ultraschall des Zentralnervensystems (ZNS) sowie des Bauchs (Abdomens). Wird bei einem Neugeborenen in den ersten 14 Lebenstagen, spätestens nach 21 Lebenstagen eine cCMV-Infektion durch CMV-DNA in Urin, Speichel oder Blut nachgewiesen, dann müssen zusätzliche Untersuchungen erfolgen, um die Diagnose zu bestätigen und mögliche Schäden an Organen zu untersuchen.

### **2.2.3 Therapie beim Neugeborenen**

Werden keine Auffälligkeiten bei den in *Tabelle 2* gelisteten Untersuchungen festgestellt, wird die cCMV-Infektion des Neugeborenen als asymptomatisch eingestuft (ca. 90% der Fälle). Für asymptomatisch cCMV-infizierte Neugeborene wird aktuell keine antivirale Therapie empfohlen, da das Risiko von potentiellen Nebenwirkungen der Medikamente Ganciclovir und Valganciclovir höher eingeschätzt wird, als das Risiko von Gesundheitsschäden durch die cCMV-Infektion in den folgenden Lebensjahren. Die Medikamente Ganciclovir und Valganciclovir sind derzeit keine zugelassenen Medikamente für Neugeborene, d.h. das Medikament ist für Neugeborene derzeit nicht freigegeben, aber das einzig mögliche Medikament das somit nach Empfehlung des Arztes auf eigene Verantwortung hin („off-label-use“) verabreicht wird. Ebenfalls wird von einer antiviralen Therapie abgeraten wenn lediglich milde, vorübergehende oder isolierte Symptomaten (z.B. Hepatomegalie oder Thrombozytopenie oder Transaminasenerhöhung) festzustellen sind. Ob Kinder mit isolierter Schallempfindungsschwerhörigkeit (veränderte Wahrnehmung von Klängen und Tönen durch eine Störung im Innenohr (Hörschnecke), zum Gehirn führenden Hörnerv oder auf der Hörbahn im Gehirn) von einer antiviralen Therapie profitieren, ist nicht eindeutig geklärt.



Klinische Untersuchungen	
	Somatogramm (Länge, Gewicht, Kopfumfang) mit Perzentilen
	Eingehende Untersuchung mit neurologischem Status
Labordiagnostik	
<b>Blut (EDTA-Gesamtblut)</b>	Großes Blutbild, Retikulozyten Bilirubin (gesamt und direkt) Leber-/Nierenwerte (GOT, GTP, gGT, Kreatinin) Quantitative CMV-PCR
<b>Urin</b>	Quantitative CMV-PCR und/oder CMV-Kurzzeitkultur (18 Stunden)
<b>Gehirn-Rückenmark(s)-Flüssigkeit (Liquor)</b> <b>*Aufgrund von nicht eindeutigen Aussagen in der aktuellen Literatur sollte die Frage einer Liquorpunktion beim Neugeborenen individuell abgewogen werden</b>	Quantitative CMV-( $\odot$ PCR) Gesamteiweiß Zellzahl und Zelldifferenzierung
Apparative Diagnostik	
<b>Ultraschall</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ZNS:</li> <li>Fehlbildungen im Gehirn (Zerebrale Fehlbildungen)</li> <li>Fehlbildungen im Gehirn (Ventrikulomegalie)</li> <li>Schädigung der weißen Hirnsubstanz die zu Entwicklungsstörungen des Gehirns führt (Periventrikuläre Hyperechogenität) und Falschanlage des Gehirngewebes (subependymale Hyperechogenität)</li> <li>Hirnschädigungen durch Wachstumsfehler (Thalamostriatale Vaskulopathie) (unspezifisch)</li> <li>Andere Pathologien</li> <li>- Abdomen</li> <li>Vergrößerung der Leber und der Milz (Hepatosplenomegalie)</li> </ul>
<b>Hörtest</b>	Messverfahren mit Schall (Tympometrie, otoakustische Emissionen (TEOAE, DPOAE), Diagnostische BERA mit Schwellenbestimmung (Brainstem Evoked Response Audiometry) AABR (automatisierte BERA))
<b>Augenuntersuchung</b>	Netzhautentzündung (Retinitis) Erkrankung des Sehnervs (Optikusatrophie)
<b>Magnetresonanztomographie</b>	ZNS: Bei Neugeborenen mit Auffälligkeiten im Ultraschall

Tabelle 2: Bestätigungs- und Abklärungsuntersuchungen, die bei Neugeborenen mit nachgewiesener CMV-DNA in Urin, Speichel oder Blut notwendig sind.

Bei etwa 10% der asymptomatischen cCMV-infizierten Kinder treten Auffälligkeiten, insbesondere Hörstörungen erst nach einigen Monaten oder Jahren auf (late-onset-Symptomatik). Daher sollten asymptomatische cCMV-infizierte Kinder alle drei bis sechs Monate im 1. Lebensjahr anschließend alle

sechs Monate bis zum 3. Lebensjahr und dann in jährlichen Abständen bis zum 6. Lebensjahr mit Hilfe von Hörtests in pädaudiologischen Zentren untersucht werden. Zusätzlich sollte bei den Vorsorgeuntersuchungen (entsprechend dem „U-Heft“) auf entwicklungsneurologische Auffälligkeiten geachtet werden. Im Alter von zwei Jahren sollte eine zusätzliche entwicklungsneurologische Untersuchung erfolgen. Wird eine verzögerte Hörstörung festgestellt, sollten die Kinder zeitnah in entsprechende Förderprogramme integriert werden. Bei permanenten Hörstörungen sollten Hörgeräte angepasst werden. Sind die Hörstörungen mit erheblichen Einschränkungen verbunden, dann sollte das Cochlea-Implantat (elektronische Hörprothese) in Erwägung gezogen werden.

### **2.2.3.1 Gründe für eine antivirale Therapie**

Werden bei den Untersuchungen des Neugeborenen zusätzlich zum CMV-Nachweis weitere Auffälligkeiten gefunden, dann liegt eine symptomatische cCMV-Infektion vor. Wichtig zu verstehen ist aber auch, dass der Übergang zwischen „asymptomatischer“ und „symptomatischer“ cCMV-Infektion fließend ist und eine Abgrenzung nur schwer möglich ist. In Abhängigkeit vom Schweregrad und der Kombination der folgenden Auffälligkeiten (Symptomen und/oder Krankheitsbilder), sollte eine antivirale Therapie außerhalb der Zulassung (d.h. das Medikament ist für Neugeborene derzeit nicht freigegeben, aber das einzig mögliche Medikament das somit nach Empfehlung des Arztes auf eigene Verantwortung hin verabreicht wird) erfolgen:

- Bei cCMV-Infektionen mit eindeutiger ZNS-Symptomatik:
  - Fehlbildung des Gehirns welche zu einem zu geringen Kopfumfang (Mikrozephalie) führt
  - Fehlbildungen im Gehirn (z.B. Zysten, Fehlanlagen, Ventrikulomegalie)
  - Schädigung der weißen Hirnsubstanz, die zu Entwicklungsstörungen des Gehirns periventrikuläre thalamostriatale Vaskulopathie (nicht isoliert) führt
  - Falschanlage des Gehirngewebes (subependymale Hyperechogenität)
  - Schädigung der weißen Hirnsubstanz, die zu Entwicklungsstörungen des Gehirns führt periventrikuläre Hyperechogenität)
  - Verkalkungen im Gehirn (intrazerebrale Verkalkungen)
  - Nachweis von CMV in der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (Liquor cerebrospinalis)
  - Ggf. Liquoreiweißerhöhung mit Pleozytose
  - Netzhautentzündung der Augen (Chorioretinitis)
  - Wiederholte Auffälligkeiten beim Hörscreening (sensorineurale Hörstörung)
  
- Bei cCMV-Infektionen mit mehreren Organschäden (Organmanifestation) und Symptomen:
  - Ausgeprägte Gelbsucht (erhöhte Gallenfarbstoffkonzentration, direkte Hyperbilirubinämie) mit einem hohen Anteil direkten Bilirubins (Cholestase, Verdinikterus)
  - Punktförmige Hautblutungen (Petechien, einhergehend mit Thrombozytopenie)
  - Stark vergrößerte Leber (Hepatomegalie)
  - Stark vergrößerte Milz (Splenomegalie)
  - Lungenentzündung (Pneumonie)
  - Stark vermindertes Geburtsgewicht (intrauterine Wachstumsretardierung < 3. Perzentile)
  - Leberentzündung (Hepatitis/Transaminasenerhöhung)

Ob eine Therapie außerhalb der Zulassung für ein symptomatisches cCMV-infiziertes Neugeborenes gestartet werden soll, muss individuell geprüft und umfangreich mit den Eltern/Sorgeberechtigten besprochen werden. Eine antivirale Therapie außerhalb der Zulassung darf nur mit dem schriftlichen Einverständnis der Sorgeberechtigten gestartet werden. Auch wenn die Therapie meist gut vertragen

wird, müssen die Sorgeberechtigten über folgende Nebenwirkungen von Ganciclovir und Valganciclovir schriftlich aufgeklärt werden:

- Blutbildveränderungen wie durch verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie bei Valganciclovir ca. 20%, bei Ganciclovir ca. 60% der Kinder), dadurch erhöhtes Risiko für zusätzliche bakterielle Infektionen)
- Blutarmut (Anämie)
- Thrombozytopenie (Risiko für sekundäre Blutungen)
- Leber- und Nierenwerterhöhung
- Im Tierversuch fanden sich zudem:
  - o Schädigung der Organe in denen die Geschlechtszellen (Ei- oder Samenzelle) gebildet werden (Gonadenschädigung)
  - o Fehlbildungen oder Fehlfunktionen von Organen (Teratogenität) und
  - o Tumorauslösend (Kanzerogenität)

Bei einer Ganciclovirtherapie, welche oft über einen zentralen Venenzugang (Kunststoffschlauch, der in eine Vene eingeführt wird) erfolgt, sind mögliche zusätzliche Risiken z.B. Infektionen oder Blutungen zu bedenken. Bei einer Entscheidung gegen eine antivirale Therapie, sollten die Gründe hierfür gut nachvollziehbar in der Krankenakte dokumentiert werden.

### **2.2.3.2 Ablauf der antiviralen Therapie: Durchführung, Dauer und Überwachung**

Eine antivirale Therapie bei symptomatischer cCMV-Infektion sollte in den ersten vier Lebenswochen beginnen. Eine antivirale Therapie nach den ersten vier Lebenswochen zu starten ist nicht empfohlen, da der mögliche Erfolg nicht flächendeckend nachgewiesen werden konnte. Bisherige Studien zu Ganciclovir und Valganciclovir umfassen Neugeborene ab der 32. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht von mindestens 1200g bei Ganciclovir oder mindestens 1800g bei Therapiebeginn mit Valganciclovir. Therapien die außerhalb dieser Grenzen durchgeführt werden sollen, müssen intensiv und einzeln geprüft werden, da keine ausreichenden Daten vorliegen und Risiko- und Nutzen vorsichtig abgewogen werden müssen.

Der großen Mehrzahl der Neugeborenen wird eine antivirale Therapie mit Valganciclovir empfohlen, bei der dem Neugeborenen zweimal täglich ein Saft in den Mund verabreicht wird (Medikation: 16mg/kg KG/d per os). Aktuelle Studienergebnisse zufolge sollte die Valganciclovir-Therapie über sechs Monate erfolgen, sollte aber trotzdem im Einzelfall sorgfältig geprüft werden. Eine Infusionstherapie mit Ganciclovir (Medikation: 2x6mg/kg KG/d durch einen zentralen Zugang) ist risikoreicher und derzeit nur noch bei akut und schwer erkrankten Neugeborenen empfohlen, bei denen bis zum Therapiebeginn kein vollständiger Nahrungsaufbau erreicht werden konnte.

Bei unkomplizierten antiviralen Therapien werden die in Tabelle 3 angegebenen Kontrolluntersuchungen empfohlen:

Labordiagnostik		Zeitpunkt
<b>Blut (EDTA Gesamtblut)</b>	Großes Blutbild, Retikulozyten Bilirubin (gesamt und direkt) Leber-/Nierenwerte (GOT, GTP, gGT, Kreatinin)	Tag 0, 7, 14, danach monatlich
	Quantitative CMV-PCR Ganciclovir-Talspiegel	Zwei- bis drei-monatlich
<b>Urin</b>	Quantitative CMV-PCR oder CMV-Kurzzeitkultur (18 Stunden)	Tag 0, 14, danach monatlich
Apparative und klinische Untersuchungen		Zeitpunkt
<b>Päaudiologische Kontrollen</b>	Früherkennung der late-onset Schwerhörigkeit	Monat 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72
<b>Klinische Kontrollen</b>	Eingehende klinische und klinisch-neurologische Untersuchung	Monat 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72
<b>Augenärztliche Kontrollen</b>	Abklärung Netzhaut- entzündung (Retinitis) Abklärung einer Erkrankung des Sehnervs (Optikusatrophie)	Monat 12, 36, 72 einmal postnatal
<b>Entwicklungsneurologische Kontrollen</b>	bei jeder klinischen Untersuchung mit der Frage nach Auffälligkeiten und etwaigen symptomatischen Therapien (z.B. Physiotherapie)	Monat 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72
	Standardisierte Entwicklungstestung (z.B. Bayley-III-Test)	Monat 24 (korrigiert)
	Standardisierte Entwicklungstestung (z.B. mittels Kaufman-ABC)	Monat 60

Tabelle 3: Kontrolluntersuchung bei unkomplizierter antiviraler Therapie (Therapiebeginn = Tag 0)

Zukünftig wäre ein Register sinnvoll, in dem Ergebnisse und Werte der Therapien eingepflegt werden, um aussagekräftige Hinweise und Empfehlungen zu Therapiemöglichkeiten geben zu können.

## 2.3 Aktuelle Empfehlungen zur Vorbeugung und Therapie bei einer cCMV-Infektion

### 2.3.1 Vorbeugung und Therapie der CMV-Infektion beim Ungeborenen

Zum aktuellen Zeitpunkt existiert keine aktive Impfung zur Vorbeugung einer CMV-Infektion. Eine einfache und effektive Maßnahme um die Zahl cCMV-infizierter Kinder zu senken, ist die Beratung der seronegativen Mütter zur Einhaltung von Hygienemaßnahmen:

- Vermeidung von Kontakten zu Urin von Kleinkindern z.B. Windelwechseln
- Vermeidung von Kontakten zu Speichel von Kleinkindern z.B. Küsse, Ablecken der Schnuller, Aufessen von Essensresten, Benutzen desselben Essbestecks und Geschirr
- Häufiges Händewaschen mit Seife

In mehreren Studien wurde bewiesen, dass durch diese Hygienemaßnahmen die Zahl der CMV-Primärinfektionen deutlich gesenkt werden konnte. Auch zur Vermeidung einer potentiellen Reinfektion von Müttern sind diese Hygienemaßnahmen sinnvoll, jedoch noch nicht in Studien belegt.

In verschiedenen Studien wurde versucht, die primäre CMV-Übertragung durch den Mutterkuchen hindurch (transplazentar) mit Hyperimmunglobulinen (Immuns Serum, das Antikörper gegen den Erreger in hoher Konzentration enthält) zu verhindern oder zumindest den Verlauf der Infektion des Ungeborenen zu beeinflussen. Die Ergebnisse dieser Studien waren widersprüchlich bzw. unter den aktuellen Gegebenheiten wurden keine Vorteile bewiesen. Eine mögliche Ursache für den fehlenden Effekt könnte die unzureichende Aufnahme, Verteilung und Um-/Abbau sowie die Ausscheidung (Pharmakokinetik) der Hyperimmunglobuline während der Schwangerschaft sein. Es kann keine Empfehlung zur Behandlung der Schwangeren mit Valaciclovir oder Valganciclovir ausgesprochen werden, da auch hier die Datenlage unzureichend ist. Sollten jedoch im Einzelfall Therapieversuche erfolgen, dann sind diese nur im Rahmen klinischer Studien durchzuführen und die Ergebnisse in einem Register einzutragen.

### 2.3.2 Derzeit diskutierte Empfehlungen

#### 2.3.2.1 Zur Virusdiagnostik

Aufgrund der Wichtigkeit und der zunehmenden internationalen Aufmerksamkeit, die die cCMV-Infektion erfährt, hat sich die Leitlinien-Kommission entschlossen die derzeit gültigen Empfehlungen zu ergänzen. Die Diskussion zu diesen ergänzten Empfehlungen ist derzeit noch nicht abgeschlossen. Im Folgenden werden die Möglichkeiten gelistet, die zu einer besseren Versorgung einer CMV-Infektion in der Schwangerschaft oder beim Neugeborenen beitragen könnten:

**Option 1:** Eine flächendeckende Überprüfung aller Neugeborenen auf eine cCMV-Infektion durch den Nachweis in einer quantitativen PCR.

- Vorteil wäre die frühzeitige Erkennung aller cCMV-infizierten Kinder, sodass gezielte Untersuchungen nach cCMV-Symptomen stattfinden können und ggf. mit Medikamenten therapiert wird. Insbesondere für verzögerte Hörstörungen wäre dies wichtig, da diese late-onset Symptomatik dem Neugeborenen-Hörscreening entgeht.
- Nachteil wäre eine Verunsicherung der Eltern von Kindern mit asymptomatischer cCMV-Infektion, gerade auch wegen fehlenden Maßnahmen zur Verhinderung oder Therapieoptionen einer späteren Feststellung der cCMV-Infektion.

- Option 1 bedeutet einen erheblichen Kostenaufwand, gerade auch wegen der Folgeuntersuchungen der infizierten Kinder und es ist ungeklärt, ob die aktuelle Infrastruktur diese Möglichkeit überhaupt ermöglicht.

**Option 2:** Eine Überprüfung der Neugeborenen auf eine cCMV-Infektion (durch den Nachweis in einer quantitativen PCR), bei denen Symptome ab Geburt oder innerhalb der ersten drei Lebenswochen festgestellt werden. (Empfehlung ist in der aktuellen S2k-Leitlinie enthalten)

- Diese Vorgehensweise ist bereits in einigen Ländern eingeführt („targeted CMV-Screening“), aber i.d.R. nur an das Neugeborenen-Hörscreening gekoppelt.
- Vorteil ist der geringere Aufwand des Vorgehens.
- Nachteil ist, dass 10-15% der cCMV-infizierten Kinder nicht erfasst werden, die erst später Symptome entwickeln (z.B. late-onset Symptomatik)

**Option 3:** Kombination einer diagnostischen Abklärung der CMV-Infektion bei Schwangeren mit ihren Neugeborenen.

- Bei Feststellung der Schwangerschaft, wird das Blut auf CMV-Antikörper getestet. Wird die Schwangere bei Schwangerschaftsbeginn als seronegativ (keine Antikörper vorhanden) eingestuft, so soll eine weitere Überprüfung in der Spätschwangerschaft erfolgen. Das Vorgehen könnte mit der in den Mutterschaftsrichtlinien vorgeschriebenen Bestimmung von HBsAg erfolgen.
- Nur Neugeborene von CMV-seropositiven Müttern oder Müttern mit einer CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft werden auf eine cCMV-Infektion untersucht.
- Diese Option ist grundsätzlich mit einer gezielten Hygieneberatung der seronegativen Mütter gekoppelt, sodass Primärinfektionen reduziert werden und somit nur Neugeborene untersucht werden, bei denen eine cCMV-Infektion möglich wäre.
- Vorteil ist, dass diese Option die effektivste, kostengünstigste und nebenwirkungsärmste Möglichkeit wäre. Obwohl es mit einem großen organisatorischen Aufwand zunächst verbunden wäre, so müssten nur ca. 50% der Neugeborenen auf CMV untersucht werden und bei Folgeschwangerschaften müssten CMV-seropositive Schwangere nicht erneut untersucht werden.

### 2.3.2.2 Zur antiviralen Therapie

Die Therapieoptionen, die derzeit für symptomatisch cCMV-infizierte Kinder diskutiert und in einer künftigen Leitlinie voraussichtlich empfohlen werden, sind im Abschnitt 2.2.4 ausführlich beschrieben und entsprechen den internationalen Empfehlungen.

Wird während der Schwangerschaft eine CMV-Primärinfektion festgestellt, dann soll die Schwangere über möglichst alle Therapieoptionen aufgeklärt werden. Bei einer Infektion im ersten Schwangerschaftsdrittel (bis zur vollendeten 12. Schwangerschaftswoche) kann in Einzelfällen nach Risikoabwägung eine Therapie mit Hyperimmunglobulinen (Immunserum, das Antikörper gegen den Erreger in hoher Konzentration enthält) oder Virostatika (Medikament, das die Vermehrung von Viren hemmt) außerhalb der Zulassung, jedoch innerhalb laufender Studien angeboten werden. Hierbei sollen alle Daten zur Therapie und während der Therapie in einem Register dokumentiert werden.

In diesem Zusammenhang hat die Auswertung von Studien bezüglich neuen CMV-spezifischen Hemmprinzipien z.B. Letemovir (Medikament, das die Vermehrung von CMV-Viren hemmt) größte Bedeutung. Auch die Diskussion über eine Valganciclovir-Langzeittherapie bei symptomatisch cCMV-infizierten Kindern, darf die Möglichkeit einer Resistenzentwicklung (Viren werden widerstandsfähiger gegen das Medikament) nicht außer Acht gelassen werden.