

Management der kongenitalen Zytomegalievirus-Infektion bei Neugeborenen



Professor Dr. Susanne Modrow

Dr. Horst Buxmann,
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Schwerpunkt Neonatologie, Universitäts-
klinikum Frankfurt, Goethe-Universität,
Frankfurt/Main

PD Dr. Martin Enders,
Labor Enders und Partner, Stuttgart

Prof. Dr. Ulrich Gembruch,
Abteilung für Geburtshilfe und Pränatal-
medizin, Universitätsfrauenklinik Bonn,
Bonn

Aktueller Diskussionsstand zu Diagnostik, Prävention und Therapie

Das humane Zytomegalievirus (CMV) verursacht heute weltweit die häufigste angeborene Infektion. Während der Schwangerschaft können sowohl primäre Infektionen wie auch Reaktivierungen oder Reinfektionen die Gesundheit des Feten gefährden. Symptome, die auf eine kongenitale CMV-Infektion (cCMV-Infektion) hinweisen, sind häufig diskret oder unspezifisch, die Mehrheit der cCMV-infizierten Neugeborenen ist klinisch gesund und gilt als „asymptomatisch“. Auffällig wird ein Teil dieser Kinder im Neugeborenenhörscreening, andere entwickeln Hörstörungen, die als

Dr. Rangmar Goelz,
Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendmedizin/Neonatologie Tübingen,
Tübingen

Prof. Dr. Klaus Hamprecht,
Institut für Medizinische Virologie
und Epidemiologie der Viruskrankheiten,
Universitätsklinikum Tübingen,
Tübingen

Dr. Daniela Huzly,
Institut für Virologie, Universitäts-
klinikum Freiburg, Freiburg

Prof. Dr. Peter Kummer,
Phoniatrie und Pädaudiologie,
Hals-Nasen-Ohren-Klinik,
Klinikum der Universität Regensburg,
Regensburg

Prof. Dr. Karl-Oliver Kagan,
Universitätsfrauenklinik Tübingen,
Tübingen

Prof. Dr. Markus Knuf,
Klinik für Kinder und Jugendliche,
HELIOS Dr. Horst Schmidt Kliniken,
Wiesbaden

late-onset Symptomatik erst während der ersten Lebensmonate und -jahre auftreten. Damit diese Kinder möglichst früh behandelt beziehungsweise gefördert werden, ist die frühe und zweifelsfreie Diagnose der cCMV-Infektion sehr wichtig. Aktuelle Studien zeigen, dass man durch eine rechtzeitige antivirale Therapie die CMV-assoziierten Erkrankungen der kongenital infizierten Neugeborenen positiv beeinflussen kann. Trotz der noch unvollständigen Datenlage zu Nutzen und Risiken der antiviralen Therapie soll der vorliegende Artikel auf diese Möglichkeit hinweisen, die Vorgehensweise detailliert beschreiben, erklären und nicht zuletzt auch zur Diskussion der Einführung eines CMV-Screenings bei Schwangeren und Neugeborenen beitragen.

Prof. Dr. Thomas Mertens,
Institut für Virologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm

Dr. Uta Nennstiel-Ratzel,
Screeningzentrum Bayern, Bayerisches
Landesamt für Gesundheit und Lebens-
mittelsicherheit, Oberschleißheim

Prof. Dr. Claudia Roll,
Abteilung Neonatologie, Pädiatrische In-
tensivmedizin, Schlafmedizin, Vestische
Kinder- und Jugendklinik Datteln, Uni-
versität Witten/Herdecke, Datteln

Dr. Michael Wojcinski,
Facharzt für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe, Garmisch-Partenkirchen

Die Autoren sind delegierte oder beratende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Fachgesellschaften, die an der Erarbeitung von Empfehlungen der AWMF-Leitlinie „Diagnostisches und therapeutisches Management der Zytomegalievirus-Infektion bei Schwangeren, Neugeborenen und Kindern“ beteiligt sind. Die Reihung erfolgte in alphabetischer Folge.

1. Hintergrund

1.1 Epidemiologie der cCMV-Infektion bei Neugeborenen

Das humane Zytomegalievirus (CMV, humanes Herpesvirus 5) kann von infizierten Individuen in Urin, Speichel und Genitalsekret ausgeschieden und durch Schmier- oder Tröpfcheninfektion übertragen werden. Postnatal erworbene, primäre CMV-Infektionen verlaufen bei Immungesunden und auch bei Schwangeren meist asymptomatisch; nur etwa 20 Prozent der schwangeren Patientinnen berichten von Grippe- oder Mononukleose-ähnlichen Erkrankungszeichen, schwere Verläufe mit CMV-Pneumonie sind selten (1). In Deutschland besteht



Abb. 1: ZNS-Befund in der 28.SSW bei einer fetalen CMV-Infektion. Es sind eine Mikrozephalie (weite äußere Liquorräume), eine Ventrikulomegalie, multiple Verkalkungen und ein auffälliges Gyrierungsmuster dargestellt.

keine Meldepflicht für cCMV-Infektionen, die CMV-Diagnostik ist auch nicht Bestandteil der in den Mutterschaftsrichtlinien vorgesehenen Untersuchungen in der Schwangerschaft. Daher kann man ihre Häufigkeit bei Schwangeren nur schätzen: Etwa 0,5-1,5 Prozent der Schwangeren zeigen während der Schwangerschaft eine CMV-IgG-Serokonversion, demnach könnten in Deutschland jährlich etwa 2.000 bis 6.000 Kinder von Frauen geboren werden, die während der Schwangerschaft primär mit CMV infiziert wurden.

Nach der Primärinfektion etabliert sich das Stadium der lebenslangen Latenz mit Reaktivierungsepisoden, die bei Immungesunden ohne Symptome verlaufen und nicht von ebenfalls symptomfreien Reinfektionen unterschieden werden können. Wodurch die transienten Reaktivierungen ausgelöst werden und wie häufig sie während der Schwangerschaft stattfinden, ist derzeit nicht bekannt; auch dabei erfolgt die Virusausscheidung in Speichel, Urin und Genitalsekret. Es gibt nur wenige Studien, die zeigen, wie häufig endogene Reaktivierungen und exogene Reinfektionen (in der Gesamtheit als Nicht-Primärinfektionen bezeichnet) bei seropositiven Frauen stattfinden. In den USA konnte man bei etwa 50 Prozent gesunder junger seropositiver Frau-

en transiente Virämiephasen nachweisen (2). Gut untersucht ist die Reaktivierung von CMV während der Stillphase: Bis über 95 Prozent der stillenden seropositiven Frauen weisen CMV-Reaktivierung und Ausscheidung in der Milch auf, verbunden mit einer möglichen postnatalen Übertragung der Infektion durch Stillen, die bei immunkompetenten, gesunden Reifgeborenen in der Regel symptomfrei verläuft und keinen Grund für ein Stillverbot darstellt (3-6). Diese postnatalen CMV-Übertragungen über die Muttermilch tragen zu der in Deutschland beschriebenen Rate von gut 20 Prozent Seropositivität bei Kindern im Alter von ein bis zwei Jahren bei. Die infizierten Kleinkinder scheiden, insbesondere in den ersten Monaten nach der Infektion, größere Mengen der Viren in Speichel und Urin aus und übertragen sie in Krippen, Kindergärten und Schulen auf andere Kinder (7). Die Durchseuchung steigt auf 32 Prozent bei den 14- bis 17-Jährigen an (8). Insbesondere sind die in Krippen und Kindergärten infizierten Kleinkinder auch eine Infektionsquelle für deren Eltern und in erheblichem Ausmaß für CMV-Primärinfektionen von seronegativen Müttern verantwortlich (9). Dabei spielen Eltern-Kinder-Kontakte in windelfreien Interaktionsgruppen (beispielsweise PEKiP-Gruppen, Babymassage,

Babyschwimmen) vermutlich eine große Rolle (10).

In Deutschland sind unter Berücksichtigung von regionalen, sozialen und anderen epidemiologischen Faktoren etwa 40 bis 50 Prozent der Schwangeren CMV-seropositiv. Damit gilt Deutschland als Niedrigprävalenzland (11). Man schätzt, dass in Deutschland 0,2 bis 0,6 Prozent aller Neugeborenen mit einer kongenital erworbenen CMV-Infektion geboren werden (Hamprecht, Tübingen; Neumann, Bochum; Huzly, Freiburg; unveröffentlichte Daten). Bei einer jährlichen Geburtskohorte von etwa 750.000 Kindern kann man folglich von 1.500 bis 4.500 cCMV-infizierten Neugeborenen ausgehen. Die transplazentare Übertragung findet vor allem bei Primärinfektionen statt, die Übertragungswahrscheinlichkeit steigt dabei mit der Dauer der Schwangerschaft (11-13). Wie häufig Primär- oder Nicht-Primärinfektionen zur Zahl der cCMV-Infektionen beitragen, wird nicht zuletzt auch von dem Ausmaß bestimmt, in dem die Schwangeren persistierend infiziert sind, sie die CMV-Infektion also bereits präkonzeptionell erworben haben. In Hochprävalenzländern, beispielsweise Brasilien, sind überwiegend Nicht-Primärinfektionen der Schwangeren für die relativ große Zahl cCMV-infizierter Neugeborener verantwortlich (14). Die wenigen Studien aus westlichen Industrieländern zeigen eine große Bandbreite zur Häufigkeit der cCMV-Infektion durch Nicht-Primärinfektionen (15-17). Das bedeutet, dass die Datenlage zu dieser Frage ungenügend ist und eine große Unsicherheit besteht; auch publizierte Daten müssen neu hinterfragt werden (18).

1.2 Klinik der cCMV-Infektion

Das klinische Spektrum der cCMV-Infektion reicht von asymptomatischen Verläufen (ca. 85-90%) bis hin zu lebensbedrohlichen Erkrankungen (8,16). Vor allem CMV-Infektionen vor der 20. Schwangerschaftswoche können zu Aborten oder schweren Fetopathien mit Mikrozephalie, zerebralen Fehlbildungen, schweren Organschädigungen, Hepatosplenomegalie, Wachstums- und Entwicklungsretardierung, Augen- und Hörschädigung führen (Abbildung 1, Tabellen 1, 2) (13, 19). Diese schweren Erkrankungen fallen häufig bei den Ul-

Zerebrale Auffälligkeiten		Extrazerebrale Auffälligkeiten
Schwerwe Auffälligkeiten	Milde Auffälligkeiten	
Ventrikulomegalie, ≥ 15 mm	Milde Ventrikulomegalie, 10-15 mm	Hyperechogener Darm
Periventrikuläre Echogenitätserhöhung	Intraventrikuläre Synechien	Hepatomegalie (linker Leberlappen > 40 mm)
Hydrocephalus	Intrazerebrale Verkalkungen	Intrauterine Wachstumsretardierung
Mikrozephalie, $< 3.$ Perzentile	Subependymale Zysten	Oligo-, Polyhydramnion
Vergößerte Cisterna magna, ≥ 8 mm	Plexus choroideus Zysten	Aszites, Pleuraerguss, subkutanes Ödem, Hydrops fetalis
Vermishypoplasie	Vaskulopathie (verstärkte Echogenität im Ultraschall) der Aa lenticulostriatae in den Basalganglien	Plazentamegalie
Por-, Lissenzephalie		Intrahepatische Verkalkungen
Periventrikuläre zystische Läsionen		
Corpus callosum Agenesie		

HCMV = Humanes Zytomegalievirus

Tab. 1: Sonographische Auffälligkeiten beim Feten, die mit einer kongenitalen HCMV-Infektion einhergehen können und eine labordiagnostische Abklärung notwendig machen (nach 13).

Klinische Zeichen	
Allgemeine Auffälligkeiten	Frühgeburtlichkeit intrauterine Wachstumsretardierung (erniedrigtes Geburtsgewicht entsprechend des Gestationsalters $< 3.$ Perzentile)
Auffälligkeiten der Haut	disseminierte Petechien Verdinikterus (direkte Hyperbilirubinämie) Purpura „Blueberry-muffin-baby“
Auffälligkeiten des zentralen Nervensystems (inkl. Hör- und Sehfunktion)	Mikrozephalie ($< 3.$ Perzentile) Schallempfindungsschwerhörigkeiten bis Taubheit (Neugeborenen-Hörscreening) Chorioretinitis inkl. retinale Narben Optikusatrophy Ventrikulomegalie lenticulostriatale Vaskulopathie Periventrikuläre Hyperechogenität Migrationsstörungen des ZNS
Klinisch-neurologische Störungen	Motorische Entwicklungsstörung Zerebrale Krampfanfälle
Pathologien des Gastro-Intestinaltraktes	Hepatosplenomegalie Enteritis (bis Nekrotisierende Enterokolitis)
Pathologien des Respirationstraktes	Pneumonie
Auffällige Laborwerte	
Klinische Chemie	Aspartataminotransferase (ASAT (=GOT) > 80 U/L; Konjugierte Hyperbilirubinämie
Blutbildveränderungen	Thrombozytopenie ($< 100.000/mm^3$) Anämie, Neutropenie
Liquor cerebrospinalis	Liquorwerte, z.B. Liquoreiweißerhöhung

Tab. 2: Symptome sowie 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; der positive Befund ist durch Nachweis der quantitativen CMV-PCR aus Urin zu bestätigen (32).

traschalluntersuchungen während der Schwangerschaft, spätestens aber nach der Geburt der Kinder auf (20). CMV-Infektionen nach der 20. Schwangerschaftswoche sind zwar häufiger mit transplazentaren Übertragungen auf die Feten verbunden als frühe Infektionen, verursachen aber in aller Regel keine schweren Schädigungen (17). Dies gilt vermutlich auch für CMV-Übertragungen im Rahmen von Nicht-Primärinfektionen, die ähnliche neuronale Entwicklungs- und Hörstörungen verursachen wie man sie nach Primärinfektionen findet; jedoch können auch von Nicht-Primärinfektionen schwere, letale Verläufe ausgehen (21-22).

Die Symptome einer cCMV-Infektion können bei den Neugeborenen sehr diskret sein, sie sind daher nicht immer rein klinisch zu erkennen (Tabelle 2). Während disseminierte Petechien, Hepatosplenomegalie und eine Hyperbilirubinämie mit einem hohen Anteil direkten Bilirubins charakteristisch für eine cCMV sind, sind Wachstumsretardierung, Mikrozephalie und Frühgeburtlichkeit unspezifische Symptome.

Besonders zu beachten sind Auffälligkeiten beim Neugeborenen-Hörscreening, denn die cCMV-Infektion verursacht bis zu 25 Prozent der frühkindlichen Schwerhörigkeiten (23). Permanente Hörstörungen in Form von Schallempfindungsschwerhörigkeiten findet man bei zehn bis 15 Prozent der cCMV-infizierten Kinder (24-25). In Industrieländern sind 33 bis 36 Prozent der Kinder mit symptomatischer cCMV-Infektion schwerhörig, jedoch nur zehn bis zwölf Prozent der Kinder mit zunächst asymptomatischer cCMV-Infektion. Charakteristisch ist die Instabilität der Hörstörung mit Fluktuation, verzögertem Auftreten und Progression, bis hin zur Ertaubung. Auch wenn die große Mehrheit (85 bis 90 Prozent) der cCMV-infizierten Kinder asymptomatisch geboren wird und infizierte Kinder, die in einer Beobachtungsstudie bis zum Alter von zwei Jahren keine Einschränkungen der Hörfähigkeit aufwiesen, eine normale kognitive Entwicklung hatten (26), können im Verlauf progrediente Hörstörungen bis hin zur Ertaubung auftreten. Die Häufigkeit, mit der die verzögerte *late-onset* Symptomatik bei zunächst asymptomatisch cCMV-infizierten Neugeborenen bis zum Erwachsenen-

alter auftritt, liegt bei bis zu 25 Prozent (24, 27-28). Die Hörstörungen beginnen dabei häufig einseitig, entwickeln sich aber progredient und 50 Prozent der Betroffenen sind im Alter von 18 Jahren beidseitig schwerhörig und werden nach deutschen Leitlinien zu Kandidaten für Cochlea Implantate (29). Eine Früherkennung und -versorgung ist daher mit Blick auf die langfristige Perspektive des Erwachsenen auch bei einseitiger Schwerhörigkeit geboten.

Widersprüchlich ist die Einschätzung der prognostischen Bedeutung der lenticulostrialen Vaskulopathien für die neurologische Entwicklung oder das Hörvermögen cCMV-infizierter Neugeborener, die in Ultraschalluntersuchungen des Gehirns auffallen: Während eine israelische Studie eine Assoziation dieser ZNS-Auffälligkeiten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Hörstörungen beschreibt, konnten neue Arbeiten aus Italien das nicht bestätigen (30-31).

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

Von den virologischen, gynäkologischen und pädiatrischen Fachgesellschaften wurden im Frühjahr 2014 Leitlinienempfehlungen zur Diagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen veröffentlicht (32). Sie erstrecken sich nicht nur auf den Zeitraum der Schwangerschaft, sondern decken auch Fragestellungen aus der Neugeborenenphase ab. Aufgrund neuer Daten zur Diagnostik und Therapie der cCMV-Infektion bei Neugeborenen (33-34) ist geplant, diese Empfehlungen in einer separaten Leitlinie neu zu formulieren.

Um das Ausmaß der Problematik in Deutschland zahlenmäßig zu beschreiben, wurde auf der Basis der von Buxmann und Kollegen beschriebenen Zahlen eine Übersicht erstellt (19) (Abbildung 2). Aufgrund vorläufiger Daten besteht Einigkeit, dass die Zahlen für cCMV-Infektionen in Deutschland im unteren Bereich der angegebenen Spanne bei etwa 1.500-2.000 Fällen pro Jahr liegen dürften; insbesondere bei cCMV-Infektionen verursacht durch Nicht-Primärinfektionen in der Schwangerschaft besteht eine große Unsicherheit.

2.1 Aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik der cCMV-Infektion bei Neugeborenen

2.1.1 Vorgehensweise bei der Labor-diagnostik der cCMV-Infektion

Wegen der möglichen Übertragung der CMV-Infektion auf Säuglinge durch die Milch seropositiver stillender Mütter muss die Diagnostik der cCMV-Infektion zeitnah nach der Geburt, möglichst innerhalb der ersten, spätestens aber bis zum Ende der dritten Lebenswoche erfolgen, um eine kongenitale von einer früh erfolgten postnatalen Infektion unterscheiden zu können. Der labor-diagnostische Nachweis der cCMV-Infektion erfolgt mittels quantitativer PCR oder 18-Stunden-Kurzzeitkultur einer Urin- oder Speichelprobe (Abstrich der Mundschleimhaut, gewonnen mit einem sterilen, rauen Tupfer). Bei einer Speichelprobe sollte zwischen dem letzten Stillen und der Abnahme der Probe ein Zeitraum von mindestens zwei Stunden liegen, weil andernfalls bei CMV-seropositiven Müttern durch die CMV-Ausscheidung in der Muttermilch falsch-positive Befunde möglich sind (35). Falls die Untersuchung initial in einer Speichelprobe erfolgt und diese CMV-DNA-positiv ist, soll dieser Befund durch CMV-DNA-Nachweis in einer Urinprobe des Neugeborenen bestätigt werden. Ist diese ebenfalls positiv, sollte zeitnah auch eine quantitative CMV-PCR aus EDTA-Gesamtblut erfolgen. Die Bestimmung des CMV-Serostatus (CMV-IgG, CMV-IgM) ist beim Neugeborenen nicht notwendig.

Der in der ersten Lebenswoche ermittelte Wert für die CMV-Genomkopien in Urin und Blut kann einen Hinweis auf das potentielle Risiko des Neugeborenen für die Entwicklung von Hörstörungen geben: Während man bei Kindern mit niedriger Viruslast (unter 3.500 Genomkopien pro Milliliter Blut) nur selten die Entwicklung von Hörstörungen fand, traten diese bei hoher Viruslast deutlich häufiger auf (7,36). Wird eine antivirale Therapie erwogen und begonnen, so dient dieser Wert für das anschließende Monitoring als Ausgangsbefund zur Kontrolle des Behandlungserfolgs.

Soll die cCMV-Infektion retrospektiv diagnostiziert werden, beispielsweise bei Auftreten von Erkrankungsanzeichen im Alter von einigen Lebenswochen oder -monaten, so kann dies durch Nachweis von CMV-DNA aus der Trockenblutprobe

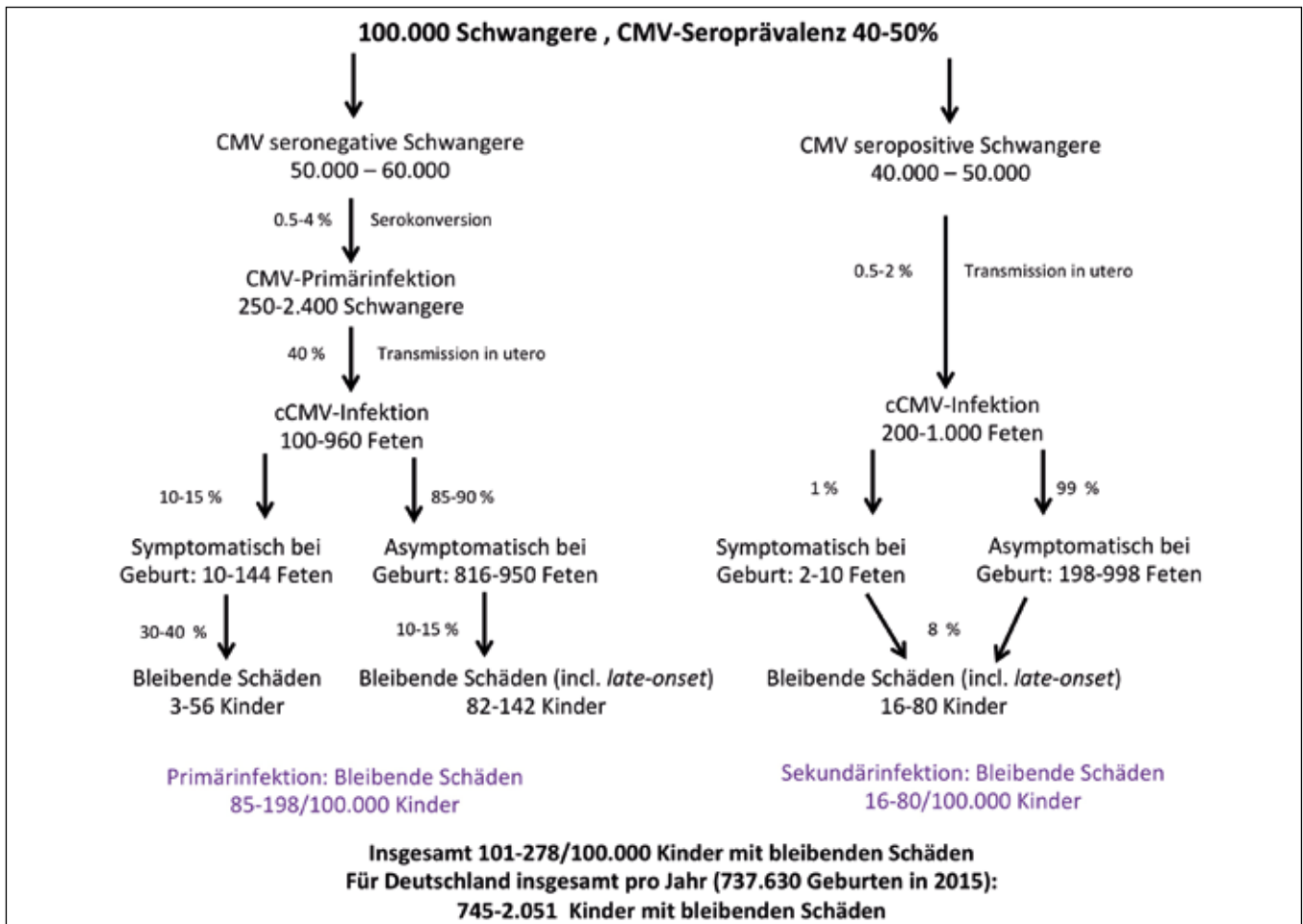


Abb. 2: Hochrechnungen zur Epidemiologie der cCMV-Infektion in Populationen mit niedriger Prävalenz (19, Modifikation von Grafik 1).

be des Neugeborenen-screensings, gewonnen in den ersten drei Lebenstagen, erfolgen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Sensitivität des CMV-DNA-Nachweises deutlich unterschiedlich sein kann (37-38). Leider sollen in Deutschland die Trockenblutproben des Neugeborenen-screensings seit 2005 entsprechend eines G-BA Beschlusses aus datenschutzrechtlichen Bestimmungen nach drei Monaten vernichtet werden. Dies macht nach diesem Zeitpunkt jede fundierte Diskussion von potentiellen Therapieoptionen oder *Follow-up*-Untersuchungen für CMV-infizierte Kinder viel schwieriger, bei denen unklar ist, ob sie kongenital oder postnatal infiziert wurden. In anderen Ländern der EU wie auch in den USA gibt es solche Limitierungen der Aufbewahrung nicht.

2.2 Konstellationen, bei denen die labordiagnostische Abklärung der cCMV-Infektion bei Neugeborenen notwendig ist

2.2.1 Konstellationen aus dem Zeitraum der Schwangerschaft

Die Notwendigkeit zur labordiagnostischen Untersuchung des Neugeborenen ergibt sich grundsätzlich bei nachgewiesener oder vermuteter CMV-Primärinfektion der Schwangeren. Derzeit empfiehlt die Leitlinie die Bestimmung des CMV-IgG zu Beginn der Schwangerschaft für alle Schwangeren und für Schwangere mit beruflichen und/oder familiären Kontakten zu Kleinkindern die Bestimmung von CMV-IgG und -IgM-Antikörpern. Wird CMV-IgM nachgewiesen, so muss zur Abklärung der akuten Infektion eine Aviditätsbestimmung des CMV-IgG erfolgen (32). Bei fraglicher CMV-Exposition kann dann bei seronegativen Schwangeren gegebenenfalls durch Nachweis einer Serokonversion die CMV-Primärinfektion eindeutig gesichert werden. Wird der Serostatus zu Schwangerschaftsbeginn nicht erhoben, so soll zumindest eine Serum-Rückstellprobe als Referenzma-

terial archiviert werden, um retrospektiv den Ausgangs-Serostatus erheben zu können.

Zeigen sich während der Schwangerschaft im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen Ultraschallauffälligkeiten beim Feten (Tabelle 1), die auf eine mögliche cCMV-Infektion hinweisen, soll der CMV-Serostatus der Schwangeren festgestellt werden (CMV IgG, IgM und IgG Avidität) und, später, beim Neugeborenen die cCMV-Infektion labordiagnostisch abgeklärt werden.

2.2.2 Symptome und Konfirmationsdiagnostik beim Neugeborenen

Eine cCMV-Infektion kann grundsätzlich nur bei Kindern seropositiver Mütter vorliegen. Mit ihr verbunden ist eine sehr breite und unterschiedliche Symptomatologie, so dass hier nur die häufigsten Krankheitsanzeichen genannt werden können und sicher keine Vollständigkeit erreicht wird. In Tabelle 2

Klinische Untersuchungen	
	Somatogramm (Länge, Gewicht, Kopfumfang) mit Perzentilen
	Eingehende Untersuchung mit neurologischem Status
Labordiagnostik	
Blut (EDTA-Gesamtblut)	Großes Blutbild, Retikulozyten Bilirubin (gesamt und direkt) Leber-/Nierenwerte (GOT, GTP, gGT, Kreatinin) Quantitative CMV-PCR
Urin	Quantitative CMV-PCR und/oder CMV-Kurzzeitkultur (18 Stunden)
Liquor*	Quantitative CMV-(♂ PCR) Gesamteiweiß Zellzahl und Zelldifferenzierung
Apparative Diagnostik	
Ultraschall	<ul style="list-style-type: none"> • ZNS Zerebrale Fehlbildungen Ventrikulomegalie Periventriculäre und subependymale Hyperechogenität Thalamostriatale Vaskulopathie (unspezifisch) Andere Pathologien • Abdomen Hepatosplenomegalie
Hörtest	Tympanometrie, otoakustische Emissionen (TEOAE, DPOAE), Diagnostische BERA mit Schwellenbestimmung (Brainstem Evoked Response Audiometry) AABR (automatisierte BERA)
Augenuntersuchung	Retinitis Optikusatrophie
Magnetresonanztomographie	ZNS: Bei Neugeborenen mit Auffälligkeiten im Ultraschall

*Aufgrund von nicht eindeutigen Aussagen in der aktuellen Literatur sollte die Frage einer Liquorpunktion beim Neugeborenen, vorgenommen zur labordiagnostischen Abklärung einer CMV-Enzephalitis mittels Nachweis von CMV-DNA durch qPCR, individuell abgewogen werden.

Tab. 3: Bestätigungs- und Abklärungsuntersuchungen, die bei Neugeborenen mit labordiagnostisch nachgewiesener cCMV-Infektion notwendig sind.

sind eine Reihe von Konstellationen und Symptomen gelistet, die beim Neugeborenen den Verdacht auf eine cCMV-Infektion nahelegen. In jedem Fall soll bei disseminierten Petechien, Hepatosplenomegalie, Verdinikterus, einem für das Gestationsalter zu geringen Kopfumfang und Gewicht (< 3. Perzentile) sowie bei Frühgeburtlichkeit eine CMV-Labordiagnostik veranlasst werden. Dies gilt auch bei auffälligen Laborwerten (Thrombozytopenie, direkter Hyperbilirubinämie, Transaminasenerhöhung) oder bei apparativen Untersuchungen (Neugeborenenhörscreening, Ultraschall des ZNS sowie Abdomens). Wird bei einem Neugeborenen in den ersten 14, spätestens 21 Lebenstagen durch positiven Nachweis der CMV-DNA in Urin, Speichel oder Blut

(Neugeborenencreening) durch PCR eine cCMV-Infektion nachgewiesen, dann sind zusätzliche Untersuchungen erforderlich, um die Diagnose zu sichern und das Ausmaß der Organbeteiligung zu erfassen (Tabelle 3).

2.2.3 Therapie beim Neugeborenen

Ergeben die in Tabelle 3 gelisteten Untersuchungen außer dem CMV-DNA-Nachweis oder der Kurzzeitkultur aus Speichel oder Urin keine klinischen Auffälligkeiten, liegt eine asymptomatische cCMV-Infektion des Neugeborenen vor. Nach aktueller Literaturlage ist dies in rund 90 Prozent der Fälle zu erwarten. Es wird derzeit nicht empfohlen, asymptomatisch cCMV-infizierte Neugeborene antiviral zu therapieren (32,34-35), da das

Risiko von potentiellen Nebenwirkungen der verwendeten, aber für Neugeborene nicht zugelassenen Medikamente (Ganciclovir und Valganciclovir) höher eingeschätzt wird, als das Risiko von Gesundheitsschäden durch die cCMV-Infektion in den Folgejahren. Ebenfalls wird nach aktueller Datenlage keine antivirale Therapie bei milder, transients und isolierter Symptomatik wie beispielsweise Hepatomegalie oder Thrombozytopenie oder Transaminasenerhöhung angeboten. Die Einschätzung, ob Kinder mit isolierter Schallempfindungsschwerhörigkeit, aber fehlender weiterer Symptomatik, von einer antiviralen Therapie profitieren, ist uneinheitlich: Während in israelischen Studien eine deutliche Verbesserung des Hörvermögens beobachtet wurde, konnte dies in anderen Untersuchungen nicht beschrieben werden (34, 39-42).

Bei etwa zehn Prozent der asymptomatisch cCMV-infizierten Kinder können Auffälligkeiten, insbesondere Hörstörungen, verzögert und somit erst nach den einigen Monaten oder Jahren auftreten. Um die *late-onset*-Entwicklung der Schwerhörigkeit zu erkennen, sollten diese Kinder im ersten Lebensjahr alle drei bis sechs Monate, bis zum 3. Lebensjahr in halb- und anschließend in jährlichen Abständen bis zur Einschulung pädaudiologisch untersucht werden (43). Desweiteren wird empfohlen, bei den Vorsorgeuntersuchungen auf entwicklungsneurologische Auffälligkeiten zu achten. Im Alter von zwei Jahren sollte eine entwicklungsneurologische Untersuchung erfolgen. Bei Auftreten der *late-onset*-Symptome sollten die Kinder möglichst zeitnah in entsprechende Förderprogramme integriert werden. Zur apparativen Versorgung jeder permanenten Hörstörung sollten in erster Linie Hörgeräte angepasst werden, bei höhergradigen Einschränkungen der Hörfähigkeit sollten Cochlea-Implantate in Erwägung gezogen werden.

2.2.3.1 Indikationen für eine antivirale Therapie

Zeigen sich bei den Untersuchungen zusätzlich zum CMV-Nachweis weitere Auffälligkeiten, dann liegt eine symptomatische cCMV-Infektion des Neugeborenen vor; es soll jedoch in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, dass der Übergang zwischen „asymptomatischer“ und „symptomatischer“ cCMV-Infektion fließend und eine klare Abgren-

zung schwer möglich ist. In Abhängigkeit vom Schweregrad und der Kombination der Auffälligkeiten kann beziehungsweise sollte nach derzeitiger Datenlage eine antivirale Therapie außerhalb der Zulassung bei den folgend genannten Konstellationen angeboten werden (33-34,39-42).

- (I) bei cCMV-Infektion mit eindeutiger ZNS-Symptomatik: Mikrozephalie, Ventrikulomegalie, periventrikuläre thalamostriatale Vaskulopathie (nicht isoliert), subependymale, periventrikuläre Hyperechogenität, intrazerebrale Verkalkungen, zerebrale Malformationen, Nachweis von CMV im Liquor cerebrospinalis, Liquoreiweißerhöhung mit Pleozytose, Chorio-retinitis, sensorineurale Hörstörung sowie
- (II) bei cCMV-Infektion mit multiplen Organmanifestationen und Symptomen: Thrombozytopenie, Petechien, Hepatomegalie, Splenomegalie, Pneumonie, intrauterine Wachstumsretardierung, Hepatitis/Transaminasenerhöhung, Cholestase.

Die Therapie außerhalb der Zulassung ist eine Einzelfallentscheidung und die Gründe für oder gegen die Therapieempfehlung soll den Sorgeberechtigten bestmöglich erläutert werden: Im Falle einer antiviralen Therapie außerhalb der Zulassung bedarf es der schriftlichen Zustimmung der Sorgeberechtigten. Auch wenn die Therapie meist gut vertragen wird, sind die Sorgeberechtigten schriftlich mindestens über mögliche Nebenwirkungen von Ganciclovir und Valganciclovir aufzuklären: Blutbildveränderungen wie Neutropenie (sehr häufig, bei Valganciclovir ca. 20 Prozent, bei Ganciclovir ca. 60 Prozent der Kinder, dadurch erhöhtes Risiko für sekundäre bakterielle Infektionen), Anämie, Thrombozytopenie (Risiko für sekundäre Blutungen), Leber- und Nierenwerterhöhung sowie Gonadenschädigung, Teratogenität und Kanzerogenität im Tierversuch. Für eine Ganciclovirtherapie, die meist über einen zentralen Zugang erfolgt, sind mögliche katheterassoziierte Komplikationen (Infektion, Blutung, Dysfunktion, Probleme durch Fehllage oder bei Entfernung durch Haften an der Gefäßwand) einzubeziehen. Bei einer Entscheidung gegen ein antivirales Therapieangebot sind die Gründe hierfür ebenfalls gut nachvollziehbar in der Krankenakte zu dokumentieren.

2.2.3.2 Durchführung, Dauer, Kontrolle und Monitoring der antiviralen Therapie

Eine antivirale Therapie bei symptomatischer cCMV-Infektion sollte so zeitnah wie möglich nach Geburt, idealerweise aber innerhalb der ersten vier Lebenswochen beginnen (34, 39-42). Der Nutzen einer zu einem späteren Zeitpunkt eingeleiteten antiviralen Therapie ist nicht belegt und wird nicht empfohlen, weil Verbesserungen des Erkrankungsverlaufs unter diesen Bedingungen nur in kleinen Fallbeschreibungen und Beobachtungsstudien beschrieben wurden (44-46). Bisherige Studien zu Ganciclovir und Valganciclovir schlossen Neugeborene ≥ 32 SSW mit einem Gewicht ≥ 1200 g (Geburtsgewicht bei Ganciclovir) oder ≥ 1800 g (Gewicht zu Therapiebeginn bei Valganciclovir) (41-42) ein. Etwaige Therapien unterhalb dieser Grenzen bedürfen aufgrund der fehlenden Datenlage in

jedem Einzelfall einer intensiven, gut dokumentierten Risiko-/Nutzenabwägung.

Die große Mehrzahl der Neugeborenen mit symptomatischer cCMV-Infektion wird eine orale antivirale Therapie mit Valganciclovir-Saft (2x16 mg/kg KG/d per os) erhalten. In Anlehnung an die prospektive randomisierte Doppelblindstudie kann die antivirale Valganciclovir-Therapie über sechs Monate erfolgen (47-48). Auch hier ist eine sorgfältige Risikoabwägung durchzuführen. Eine parenterale Therapie mit Ganciclovir (2x6 mg/kg KG/d i.v.) ist risikoreicher und deswegen derzeit nur noch bei akut und schwer erkrankten Neugeborenen angezeigt, bei denen bis zum Therapiebeginn kein vollständiger Nahrungsaufbau erreicht werden konnte (42, 47).

Unter unkomplizierter antiviraler Therapie werden die in Tabelle 4 angegebenen Kontrolluntersuchungen empfohlen (39-41). Um Daten zum Erfolg beziehungsweise Nichterfolg der The-

Labordiagnostik		Zeitpunkt
Blut (EDTA-Gesamtblut)	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
Urin	Quantitative CMV-PCR oder CMV-Kurzzeitkultur (18 Stunden)	Tag 0, 14, danach monatlich
Apparative und klinische Untersuchungen		
Päaudiologische Kontrollen	Früherkennung der <i>late-onset</i> Schwerhörigkeit	Monat 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72
Klinische Kontrollen	Eingehende klinische und klinisch-neurologische Untersuchung	Monat 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72
Augenärztliche Kontrollen	Abklärung von Retinitis Abklärung von Optikusatrophie	Monat 12, 36, 72 einmal postnatal
Entwicklungsneurologische Kontrollen	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

Tab. 4: CMV-Monitoring und Kontrolluntersuchungen, die unter antiviraler Therapie empfohlen werden (Therapiebeginn = Tag 0).

rapieansätze zu erhalten, ist zu fordern, dass die Werte und Ergebnisse einem Register zugeführt werden. Nur so wird es künftig möglich sein, evidenzbasierte Empfehlungen zu Therapiemöglichkeiten zu geben.

2.3. Aktuelle Empfehlungen zu Prävention und Therapie der cCMV-Infektion

2.3.1 Prävention und Therapie der fetalen CMV-Infektion

Zum heutigen Zeitpunkt gibt es keine aktive Impfung zur Prävention der CMV-Infektion. Eine einfache, effektive und evidenzbasierte Maßnahme, welche die Zahl cCMV-infizierter Kinder signifikant senken kann, ist die Beratung der seronegativen Schwangeren zur Einhaltung von Hygienemaßnahmen wie die Vermeidung von Kontakten zu Urin (Windelwechseln) und Speichel von Kleinkindern (Benutzung desselben Essbestecks und Geschirrs, Aufessen von Speisen der Kinder, Ablecken der Schnuller etc.) sowie häufiges Händewaschen mit Wasser und Seife. Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass diese einfachen Maßnahmen die Zahl der CMV-Primärinfektionen signifikant senken können (50-54). Diese Daten sind die Basis für die aktuelle Empfehlung zur Bestimmung des CMV-Serostatus bei Feststellung der Schwangerschaft. Darüber hinaus erscheint die Hygieneberatung auch bei seropositiven Müttern als durchaus sinnvoll, um eine potentielle Reinfektion zu verhindern. Daten hierzu gibt es derzeit noch nicht, jedoch könnten künftige Studien in CMV-Hochprävalenzländern dazu beitragen.

In verschiedenen Studien wurde versucht, die transplazentare CMV-Übertragung primär infizierter Schwangerer durch Applikation von Hyperimmunglobulinen zu verhindern, beziehungsweise den Verlauf der fetalen Infektion zu beeinflussen (55-60). Die Ergebnisse dieser Ansätze sind widersprüchlich. In der einzig bislang verfügbaren randomisierten Placebo-kontrollierten Studie zeigte die Hyperimmunglobulingabe (HIG) keine Vorteile (58). Als mögliche Ursache für den fehlenden Effekt wurde die unzureichend berücksichtigte Pharmakokinetik von HIG in der Schwangerschaft diskutiert (61). Auf der Basis der ebenfalls unzureichenden Datenlage zur Beeinflussung des intrauterinen CMV-Krankheitsverlaufes nach der fetalen Infektion durch

eine antivirale Therapie mit Valaciclovir oder Valganciclovir konnten bisher keine Empfehlungen zur Behandlung der Schwangeren ausgesprochen werden (62-63). Sollten jedoch in Einzelfällen Therapieversuche erfolgen, so sollten diese nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt und die dabei erhaltenen Ergebnisse in einem Register gesammelt werden.

2.3.2 Derzeit diskutierte Empfehlungen

2.3.2.1 Zur Virusdiagnostik

Aufgrund der anhaltend hohen klinischen Relevanz und der zunehmenden Aufmerksamkeit, welche die cCMV-Infektion derzeit aufgrund aktueller Publikationen international erfährt, sah sich die Leitlinien-Kommission gefordert, die derzeit gültigen Empfehlungen zu ergänzen; diese Diskussion ist zum heutigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen und in Details kontrovers. Aktuell werden im Folgenden aufgeführte Optionen zur Diagnostik diskutiert, die zu einem verbesserten Management der CMV-Infektion während der Schwangerschaft und beim Neugeborenen beitragen könnten.

Option 1: Ein generelles Screening aller Neugeborenen auf eine cCMV-Infektion durch Nachweis der viralen Genome mittels quantitativer PCR. Vorteil dieser Vorgehensweise wäre die frühzeitige Erkennung aller kongenital infizierten Kinder (64). Damit wäre es möglich, alle Neugeborenen zu identifizieren, die das Risiko tragen, eine CMV-induzierte Hörstörung zu entwickeln, diese Kinder zeitnah und gezielt nach cCMV-assoziierten Symptomen zu untersuchen und gegebenenfalls frühzeitig medikamentös oder symptomatisch zu therapieren. Dies wäre insbesondere für Hörstörungen wichtig, die sich als *late-onset* Symptomatik entwickeln und dem initialen Neugeborenen-Hörscreening entgehen. Nachteile eines generellen CMV-Screenings sind eine mögliche Verunsicherung der Eltern von Kindern mit asymptomatischer cCMV-Infektion, insbesondere bei derzeit fehlendem Angebot einer Prophylaxe und eingeschränkter Therapieoption bei später Manifestation der cCMV-Infektion. Neben dem großen Kostenaufwand, der sich zusätzlich durch die notwendigen Folgeuntersuchungen der infizierten Kinder ergibt, ist ungeklärt, ob die aktuelle Infrastruktur ein solches Vorgehen ermöglichen würde.

Option 2: Die Abklärung der cCMV-Infektion durch Nachweis der viralen Genome mittels PCR bei allen Neugeborenen, die bei Geburt beziehungsweise in den ersten drei Lebenswochen Symptome aufweisen, die mit einer cCMV-Infektion vereinbar sind (Tabellen 2, 3). Diese Empfehlung ist in der aktuell gültigen S2k-Leitlinie enthalten. Diese Vorgehensweise ist als „targeted CMV-Screening“ in etlichen Ländern eingeführt, erfolgt in der Regel aber nur in Anbindung an das Neugeborenen-Hörscreening (65). Vorteil ist ein weniger aufwändiges Prozedere; der Nachteil besteht darin, dass alle diejenigen asymptomatisch cCMV-infizierten Neugeborenen nicht identifiziert werden, die in zehn bis fünfzehn Prozent der Fälle Symptome (beispielsweise Hörstörungen) entwickeln, welche aufgrund der fehlenden Folgeuntersuchungen mitunter erst sehr spät diagnostiziert werden (66).

Option 3: Die Kombination der diagnostischen Abklärung der CMV-Infektion bei Schwangeren mit derjenigen von Neugeborenen. Bei dieser Vorgehensweise wird vorgeschlagen, den Serostatus bei Feststellung der Schwangerschaft und – bei Seronegativität – erneut in der Spätschwangerschaft zu bestimmen, beispielsweise kombiniert mit der in den Mutterschaftsrichtlinien vorgeschriebenen Bestimmung von HBsAg. Nur Neugeborene von CMV-seropositiven, das heißt latent infizierten oder von serokonvertierten Müttern, also solchen mit CMV-Primärinfektion, werden auf eine cCMV-Infektion untersucht. Diese Vorgehensweise ist geeignet, durch entsprechend gezielte Hygieneberatung das Risiko von CMV-Primärinfektionen bei Seronegativen zu reduzieren und die Untersuchung der Neugeborenen auf diejenigen zu beschränken, bei welchen eine cCMV-Infektion theoretisch möglich ist. Die Kombination beider Untersuchungsäste würde der nach aktueller Literaturlage effektivsten, kostengünstigsten und nebenwirkungsärmsten Maßnahme, nämlich der gezielten, situationsangepassten Hygieneberatung von Schwangeren, die größte Bedeutung beimessen. Obwohl organisatorisch eine Herausforderung, würde das Screening nach der Geburt auf die Hälfte aller Neugeborener reduziert und bei Folgeschwangerschaften müssten CMV-seropositive Schwangere nicht erneut untersucht werden.

2.3.2.2 Zur antiviralen Therapie

Die Therapieoption, 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 diagnostiziert, so wünscht die betroffene Schwangere erfahrungsgemäß, über möglichst alle Therapieoptionen informiert zu werden – einem Wunsch, dem auch entsprochen werden soll. Im ersten Trimenon kann nach individueller Risikoabwägung in Einzelfällen eine derzeit nicht evidenzbasierte Therapie mit CMV-Hyperimmunglobulinen oder Virostatika außerhalb der Zulassung, jedoch innerhalb laufender Studien angeboten werden. Auch in diesen Fällen ist zu fordern, Daten zur Art der Therapie, zum Verlauf, den möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen und zum Erfolg

beziehungsweise Nichterfolg in einem Register zu dokumentieren.

In diesem Kontext hat die Studienevaluierung von neuen CMV-spezifischen Hemmprinzipien, beispielsweise Letemovir – ein Hemmstoff der viralen Terminase – größte Bedeutung (67-68). Ebenso darf bei der Diskussion über die Anwendung einer Valganciclovir-Langzeittherapie der symptomatischen cCMV-Infektion die mögliche Resistenzentwicklung nicht außer Acht gelassen werden (69).

Literatur bei den Verfassern

Korrespondenzanschrift:

Professor Dr. Susanne Modrow
 Institut für Medizinische Mikrobiologie
 und Hygiene, Universität Regensburg
 Franz-Josef-Strauß-Allee 11
 93053 Regensburg
 Tel: 0941-044-6454
 E-Mail: susanne.modrow@
 klinik.uni-regensburg.de

Interessenkonflikt:

Dr. Buxmann erklärt, Vortragshonorar und Reisekostenerstattung der Firmen Abbott, AbbVie, Biotest, Gilead, Medela und Roche erhalten zu haben.

Dr. Enders erhielt Honorare für Vortragstätigkeiten im Auftrag von Mikrogen, Biotest und Roche.

Prof. Hamprecht hat für Weiterbildungsvorträge von Abbott, Siemens und Roche Honorare erhalten, ebenso wie für beratende Tätigkeit im ICON-web-Portal (Initiative congenitale CMV-Infektion), das von Biotest unterstützt wird. Alle Honorare wurden auf ein Drittmittelkonto des UKT weitergeleitet, das die Kongenitale CMV-Studie Tübingen mitfinanziert.

Die anderen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Red.: Huppertz