



Die schwangerschafts- assoziierte CMV- Infektion: praktisches Vorgehen

M. Meyer-Wittkopf¹, F. Faschingbauer^{2,3}

¹Zentrum für Pränataldiagnostik, Frauenklinik,
Klinikum Rheine Mathias-Spital

²Universitäts-Perinatalzentrum Franken,
Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen

³Zentrum für Pränataldiagnostik Lauf

*Cytomegalievirus – Schwangerschaft –
Teratogenität – Prävention – Therapie*

gynäkologische praxis 47, 397–407 (2021)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

■ Einleitung

Das (humane) Cytomegalievirus (CMV/HCMV) ist ein doppelsträngiges, behülltes DNA-Virus aus der Familie der Herpesviridae und wird durch Schmierinfektionen, also direkten Kontakt von Schleimhäuten mit infektiösen Körperflüssigkeiten wie Nasensekret, Speichel, Tränenflüssigkeit, Harn, Genitalsekreten oder Muttermilch, übertragen [1]. Nach der akuten virämischen Phase, die bei nur 5–20 % der immunkompetenten Personen von unspezifischen grippeähnlichen Symptomen begleitet ist, persistiert CMV lebenslanglich. Vor allem gestillte und kongenital infizierte Kleinkinder scheiden häufig jahrelang asymptomatisch Viren über Speichel, Tränenflüssigkeit und Urin aus [1]. 0,7 bis maximal 4 % der CMV-seronegativen Schwangeren können eine CMV-Primärinfektion während der Schwangerschaft erleiden, sodass bis zu 7 von 1.000 Neugeborenen bei Geburt eine CMV-Infektion aufweisen, von denen bis zu 20 % in der Folge teils schwerwiegende neurologische Einschränkungen aufweisen [2, 3].

■ Epidemiologie der pränatalen Infektion mit dem Cytomegalievirus

Die globale Seroprävalenz für CMV-Antikörper beträgt in Abhängigkeit von Lebensstil, Art der Kinderbetreuung und lokalen Hygienestandards 40–60 % in westlichen Industrienationen sowie 80–100 % in ressourcenarmen ruralen Gebieten oder Entwicklungsländern [2, 3]. In Ländern mit niedriger Anti-CMV-Antikörper-Seroprävalenz (<50–70 % wie z. B. in der BRD), spielt die CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft eine größere epidemiologische Rolle als die Nichtprimärinfektion, die dagegen in Populationen mit hoher Seroprävalenz von vorrangiger Bedeutung ist. Infiziert sich eine Frau erstmals kurz vor oder während ihrer Schwangerschaft (0,5–4 % der Schwangeren) [1, 3–5], besteht eine mit zunehmendem Gestationsalter ansteigende Gefahr der transplazentaren Übertragung auf das Ungeborene. Das Risiko für eine symptomatische Infektion des Neugeborenen ist am größten, wenn die maternale Serokonversion pe-

rikonzeptionell oder im ersten Trimenon stattfindet und auch die Virustransmission noch im ersten Trimenon erfolgt [4–6]. Die durchschnittlichen maternoembryonalen bzw. maternofetalen Transmissionsraten liegen bei circa 9% für eine CMV-Primärinfektion innerhalb von 3–12 Wochen vor der Konzeption [4–6], ca. 30% für eine Infektion innerhalb von drei Wochen vor und nach der Konzeption sowie im ersten Trimenon [4–6] und 38–72% im zweiten und dritten Trimenon [4–6]. Präkonzeptionell Anti-CMV-Antikörper-seropositive Schwangere haben ein niedrigeres Transmissionsrisiko und ihre Neugeborenen sind seltener symptomatisch, jedoch ist die genaue Transmissionsrate bei rekurrenter maternaler CMV-Infektion aufgrund fehlender prospektiver Epidemiologiestudien nicht bekannt [1–3]. Bei geborenen Kindern steigt die CMV-Seroprävalenz von 22% mit 1–2 Jahren auf 32% mit 14–17 Jahren an [7]. Insgesamt sind in industrialisierten Nationen etwa 0,4–1,2% der Lebendgeburtten von der kongenitalen CMV-Infektion betroffen [2, 3, 8]. Bis zu ein Fünftel (17–20% [2, 3, 8, 9]) der CMV-infizierten Neugeborenen erleidet neurologische Spätfolgen, zum Beispiel kognitive, motorische oder Sprachentwicklungsverzögerungen als Folge von Hörstörungen (12,6% [9–11]).

■ Klinik der kongenitalen Infektion mit dem Cytomegalievirus

Das klinische Spektrum der kongenitalen CMV-Infektion ist vielfältig und reicht von einer asymptomatischen Infektion (ca. 85–90%) bis hin zum Hydrops fetalis oder intrauterinen sowie postnatalen Versterben (ca. 0,5% [1, 5, 6, 8–10]). Die zwischen diesen Endpunkten liegende mögliche klinische Symptomatik reicht von einer subklinischen sensorineuralen Beeinträchtigung über eine Wachstums-, mentale oder motorische Retardierung bis hin zur Schädigung des zentralen Nervensystems (Mikrozephalie) einschließlich Innenohr und Retina, Knochenmark oder innerer Organe (Hepatitis, Pneumonie, Enteritis) [1, 4–6, 8–10]. Der Schweregrad der kindlichen Gesundheitsstörung ist bei perikonzeptionellem maternalen Erwerb



Abb. 1 | Bereits pränatal mit CMV infiziertes Neugeborenes mit klinischen Infektionszeichen u. a. extramedullären kutanen Blutbildungsherden sog. »blueberry muffins«

der Primärinfektion am größten und nimmt mit steigendem Gestationsalter ab [1, 4–6, 8, 11]. Bei Infektion im ersten Trimenon kommt es häufig (16–49% [1, 5, 6, 10–12]) zu einer postenzephalitischen Atrophie des sich entwickelnden Gehirns, komplexen Fehlbildungen der Hirnwindungen und Mikrozephalie (►Abb. 1). Im Ultraschall oder in der Magnetresonanztomografie (MRT) kann bereits das fetale Gehirn bei teratogenen CMV-Infektionen abhängig vom Gestationsalter charakteristische Veränderungen zeigen. Die Schäden am Zentralnervensystem entstehen durch den zytopathischen viralen Effekt von CMV auf Stammzellen des Neuroepitheliums, verstärkt durch die lokale Immunreaktion [1, 11–13]. Gemäß den Ergebnissen von retrospektiven französischen Fallstudien treten diese teratogenen Zerebralpathologien nahezu ausschließlich bei intrauterinen Virustransmissionen vor der 14. Schwangerschaftswoche (SSW) auf [5]. Andere mögliche pränatal detektierbare Anomalien bei infizierten Feten bestehen aus Hepatomegalie, Aszites, Pleura- und Perikarderguss, hyperechogenem Darm (►Abb. 2), Oligo- oder Polyhydramnion sowie einer diagnostisch suspekten Verdickung der Plazenta häufig in Kombination mit einer fetalen Wachstumsrestriktion [4–6, 12–15]. Auch bei Geburt können kongenital infizierte Neugeborene Symptome der floriden viralen Infektion aufweisen (►Abb. 3).



Abb. 2 | Zerebrales pränatales Sonografiebild mit periventrikulärer Echogenitätsanhebung von einem Fetus in der 26. SSW mit maternaler CMV-Primärinfektion im ersten Trimenon bei CMV-positivem Fruchtwasser und Fetalblut

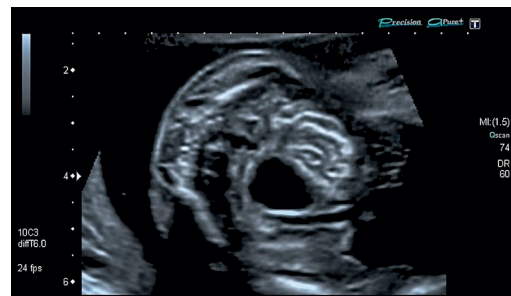


Abb. 3 | Gleicher Fall wie in Abbildung 2 – pränatales Sonografiebild mit hyperechogener fetaler Dünndarmwand von einem Fetus in der 26. SSW mit maternaler CMV-Primärinfektion im ersten Trimenon bei CMV-positivem Fruchtwasser und Fetalblut

Blutbildveränderungen wie Lymphozytose, Neutropenie, Thrombopenie, Anämie, Hepatitis mit Transaminasenerhöhung und/oder direkter Hyperbilirubinämie, diffuse pneumonische Infiltrate, Augenhintergrundveränderungen (Retinitis) und Hörstörungen [1, 16, 17] sind wegweisend für die postnatale Diagnose. Eine typische Spätmanifestation ist die zum Teil progrediente Innenohrschwerhörigkeit [1, 17, 18], deren Pathogenese mit einem chronisch produktiven Virusbefall des Labyrinths erklärt wird. Im Gegensatz zur symptomatischen CMV-Infektion sind in Europa rund 85–90% der kongenital infizierten Neugeborenen klinisch asymptomatisch und entwickeln sich zunächst normal, wobei Spätfolgen (»late onset«) des Hörvermögens oder der neurokognitiven Entwicklung manchmal erst bei Schuleintritt eines Kindes diagnostiziert werden (ca. 3% [1, 17, 18]).

■ Aufklärung der werdenden Eltern

Die epidemiologischen Daten und die teilweise gravierenden Folgen der kongenitalen CMV-Infektion stehen in direktem Gegensatz zur zum Teil noch fehlenden Hygieneaufklärung und CMV-Sensibilisierung in der Schwangerenvorsorge. Die Kontroverse über ein universelles CMV-Screening bei Schwangerschaftseintritt ergibt

sich aus dem aktuell immer noch bestehenden Mangel einer effektiven aktiven Vakzinierungsoption sowie den zum gegenwärtigen Zeitpunkt immer noch fehlenden robust evidenzbasierten Therapieoptionen. Die 2014 publizierte und derzeit in Überarbeitung befindliche S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Diagnostik von Virusinfektionen in der Schwangerschaft [19] empfiehlt eine CMV-IgG-Bestimmung bei Feststellung der Schwangerschaft sowie bei beruflicher oder privater Virusexposition im Umgang mit Kleinkindern bis zum dritten Lebensjahr als Selbstzahlerleistung. Insbesondere CMV-IgG-negativ getestete Schwangere profitieren von einer Hygieneberatung (► Tab. 1) [1], die als CMV-Expositionsprophylaxe nachweislich signifikant präventiv wirkt [19–21]. Sowohl in französischen als auch italienischen Geburtskliniken wurde mithilfe dieser Hygieneberatung mindestens eine Halbierung der Serokonversionsrate während der Schwangerschaft erzielt [20, 21]. In der italienischen kontrollierten CMV-Präventionsstudie zur Hygieneberatung bei Schwangeren, die mindestens ein Kleinkind betreuten, wurden die signifikanten französischen Ergebnisse mit einer Reduktion der Serokonversionsrate von 7,6% auf 1,2% sogar noch übertroffen [1, 20, 21]. Angesichts der erfolgreichen Senkung der Inzidenz der Röteln- und Varizel-

- Gründliches Händewaschen mit Seife und warmem Wasser, insbesondere nach Windelwechsel, Füttern oder Baden des Kindes, Nase/Mund des Kindes säubern, Kontakt zu Spielsachen des Kindes
- Kein Essgeschirr, Zahnbürste, Essen oder andere Gegenstände mit dem Kind teilen, nicht den Schnuller in den Mund nehmen
- Nicht auf den Mund oder in die Nähe des Mundes küssen
- Keine Handtücher oder Waschlappen mit dem Kind teilen
- Spielzeug, Arbeitsflächen oder andere Oberflächen, die mit Urin oder Speichel des Kindes in Kontakt gekommen sind, mit Wasser und Reinigungsmittel säubern

Tab. 1 | Hygieneempfehlungen zur Vermeidung einer CMV-Serokonversion in der Schwangerschaft; modifiziert nach [1]

lenembryopathie nach Einführung der aktiven Impfstoffe wird der Entwicklung eines aktiven CMV-Impfstoffes sehr hohe Priorität eingeräumt [1, 22, 23], allerdings weisen CMV-Stämme eine große molekulargenetische Diversität auf.

■ Perinatale Diagnostik und Therapie der kongenitalen Cytomegalieinfektion

Pränatale Diagnostik

Die CMV-Primärinfektion einer Schwangeren und ihres Feten verläuft zu rund 80% asymptomatisch [1, 4, 5, 11, 12, 24–26]. Ein auffälliger pränataler Ultraschallbefund, zum Beispiel eine Mikrozephalie des Feten oder die Geburt eines Kindes mit infektypischer Symptomatik, sollte immer zu einer sofortigen CMV-Diagnostik führen. Die aktuelle allerdings derzeit in Überarbeitung befindliche AWMF-Leitlinie [19] empfiehlt hierfür, eine Serumrückstellprobe zu Schwangerschaftsbeginn zu gewinnen. Dadurch kann bei initial CMV-IgG-seronegativen Schwangeren eine CMV-IgG-Serokonversion auch während der Schwangerschaft rückblickend diagnostiziert werden. Bei fehlender Serumrückstellprobe kann durch Bestimmung der CMV-spezifischen IgG-Avidität zwischen einer akuten Primärinfek-

tion (niedriger Aviditätsindex) und einer mehr als drei Monate zurückliegenden Infektion (hoher Aviditätsindex) unterschieden werden [1, 26, 27]. Der Zeitraum von der maternalen CMV-Primärinfektion über die mütterliche Serokonversion bis zur Transmission mit Virusnachweis im Fruchtwasser aufgrund renaler Virusausscheidung durch den infizierten Fetus oder im Fetalblut wird mit 6–8 Wochen angegeben [1, 4–6, 24–27]. Die von manchen Autoren beschriebene Korrelation zwischen der Viruslast in Blut, Urin bzw. Fruchtwasser des Un- oder Neugeborenen und neurologischen Spätschäden ist weder eindeutig noch gehäuft statistisch signifikant [1, 5, 24–30].

Postnatale Diagnostik

Beim Neugeborenen eignen sich Urin, Speichel sowie Nabelschnurblut für den Infektions-/Virusnachweis (Polymerasekettenreaktion [PCR], Kurzzeitkultur), der innerhalb der ersten zwei Lebenswochen durchgeführt werden sollte. Bei virologisch bestätigter kongenitaler CMV-Infektion sollten neben einer Initialdiagnostik auch regelmäßige Untersuchungen des kindlichen Gehörs, der altersgemäßen kognitiven Fähigkeiten und des Augenhintergrundes zur frühen Identifizierung möglicher Spätschäden erfolgen [1, 16–18, 26–30].

Pränatale Therapieoptionen – Hyperimmunglobuline

In Europa und den USA stehen CMV-spezifische Hyperimmunglobulinpräparate (Anti-CMV-HIG) zur Verfügung, deren neutralisierende CMV-IgG-Antikörper den Eintritt freier Virionen in Zielzellen blockieren und die Virusphagozytose steigern können [1, 30–36]. In einem systematischen Review zur Effizienz der HIG-Prophylaxe in der Schwangerschaft (n=583) wurde im Jahr 2014 bei allen untersuchten Studien eine Reduktion der CMV-Transmissionsrate und der klinischen Symptomatik der infizierten Neugeborenen beobachtet, jedoch ohne je statistische Signifikanz zu erreichen [33, 34]. Die beiden prospektiven Studien zur Prophylaxe der maternofetalen CMV-Transmission von Revello et al. [31] und von Kagan et al. [35] ergaben nur in der neueren Studie aus deutschen Perinatalzentren eine nachweisbare signifikante Reduktion der kongenitalen CMV-Transmissionsfälle [35]. Die italienische Studie (44% Transmission in der Placebogruppe versus 30% in der HIG-therapierten Verumgruppe; $p=0,13$) unterscheidet sich dagegen sowohl von den Ergebnissen aus Deutschland [35] sowie den früheren Resultaten aus den Studien von Nigro et al. [32, 34]. An der in den deutschen Perinatalzentren der Universitäten Tübingen, Bonn und Köln durchgeführten Studie nahmen Schwangere teil, bei denen innerhalb des ersten Schwangerschaftsdrittels serologisch eine Primärinfektion mit CMV festgestellt worden war. Das Gestationsalter bei der Diagnose der maternalen Primärinfektion betrug durchschnittlich 9+ SSW. Alle Frauen erhielten in 2-wöchentlichen Intervallen intravenös Anti-CMV-Hyperimmunglobuline. Die erste Hyperimmunglobulingabe erfolgte im Studienkollektiv mit durchschnittlich 11+ SSW und die letzte mit 16+ SSW. Pro Patientin wurden zwischen zwei und sechs Hyperimmunglobulininfusionen verabreicht. Während der Therapie erfolgte ein engmaschiges Monitoring der CMV-IgG-Spiegel und der IgG-Avidität. Schwere Therapieebenenwirkungen beobachteten die Forscher bei keiner Schwangeren. Die Behandlung wurde beendet, sobald die Studienteilnehmerinnen ein Gesta-

tionsalter von etwa 20 SSW erreicht hatten oder 7 Tage nach der letzten Hyperimmunglobulingabe ein durchschnittlicher maternaler Anti-CMV-IgG-Serumspiegel von mehr als 100 U/ml gemessen wurde. Der Ausschluss bzw. die Bestätigung einer maternofetalen Virustransmission erfolgte mittels Amniozentese, die im Mittel 8–10 Wochen nach der serologischen Erstdiagnose stattfand [35]. Zusätzlich erfolgte bei allen Neugeborenen eine nachgeburtliche Virustestung anhand von Nabelschnurblut, Urin und/oder Speichelproben. Die Analyse aller Untersuchungsmaterialien ergab: lediglich bei einer der 40 Studienteilnehmerinnen (2,5%) war es zu einer maternofetalen Virustransmission während der Schwangerschaft gekommen. Die Schwangerschaften endeten durchschnittlich mit 39 SSW und das mediane Geburtsgewicht der Kinder betrug 3.350 g. Bei zwei Neugeborenen mit initial unauffälligem Amniozentesebefund wurde eine kongenitale CMV-Infektion – vermutlich infolge einer späteren Virustransmission – festgestellt. Insgesamt verzeichneten die Wissenschaftler im mit HIG behandelten Studienkollektiv drei maternofetale Virustransmissionen (=7,5%). Das Vergleichskollektiv bildete eine historische Kohorte von 108 Schwangeren, die ebenfalls im ersten Trimenon eine CMV-Primärinfektion erlitten hatten, aber nicht mit Hyperimmunglobulinen behandelt worden waren. Auch diese Frauen erhielten im Gestationsalter zwischen 19 und 22 SSW eine Amniozentese. In dieser historischen Kohorte der unbehandelten Schwangerschaften traten signifikant mehr Virustransmissionen (38/108; 35,2%) auf. In einer großangelegten (Tübingen, Erlangen, Bonn, Köln), bisher noch nicht publizierten Weiterführung dieser Studie von Kagan et al. konnten diese positiven Ergebnisse nochmals an einer deutlich höheren Fallzahl bestätigt werden. Im Hinblick auf unerwünschte Medikamentenwirkungen fand sich im randomisierten, kontrollierten Trial (RCT) von Revello et al. [31] eine Tendenz zu gehäufte Frühgeburtlichkeit und fetaler Wachstumsretardierung in der mit Hyperimmunglobulinen behandelten Verumgruppe (13% versus 2% in der Placebogruppe; $p=0,06$), was jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen von nichtkontrollier-

ten Studien von Nigro et al. und von Vissentin et al. [32, 34, 36] sowie den Ergebnissen der deutschen Studie steht [35]. Hier wurden sogar ein höheres Geburtsgewicht und eine längere Schwangerschaftsdauer nach wiederholter CMV-HIG-Gabe beobachtet [32, 34–36].

Pränatale Therapieoptionen – Virostatika

Eine weitere pränatale Therapieoption außerhalb der Zulassung ist die orale Gabe von Valaciclovir an Schwangere mit symptomatisch CMV-infizierten Feten. Valaciclovir kann bei immunsupprimierten Transplantatempfängern eine CMV-Infektion verhindern.

Ein prophylaktischer Ansatz wurde in einer prospektiven randomisierten, kontrollierten Studie aus Israel verfolgt: 90 Schwangere mit CMV-Primärinfektion im ersten Trimenon erhielten prophylaktisch Valaciclovir (8 g/d) oral vs. Placebo. Hierunter konnten die maternofetalen Transmissionsraten von 30% in der Kontrollgruppe auf 11% in der Studiengruppe gesenkt werden [37]. Um Sicherheit und Effizienz dieses präventiven Ansatzes abschließend beurteilen zu können, müssen sicherlich noch weitere Studien mit größeren Fallzahlen abgewartet werden.

Die nichtrandomisierte und nichtkontrollierte Studie [38] von Marianne Leruez-Ville und Mitarbeitern aus Frankreich zeigte ein besseres Outcome der Neugeborenen von während der Schwangerschaft mit Valaciclovir behandelten Müttern im Vergleich zur unbehandelten historischen Kontrollgruppe. Zwischen 2012 und 2014 wurden in diese Untersuchungsreihe insgesamt 41 Schwangere mit 43 Feten aufgenommen – Einschlusskriterien waren eine gesicherte CMV-Infektion des Fetus definiert als »CMV-DNA-Nachweis in der Amnionflüssigkeit nach der 21. Schwangerschaftswoche« und mindestens ein sonografisch nachweisbares extrazerebrales CMV-Symptom oder ein pathologischer Zerebralfbefund oder einer der folgenden Fetalblutbefunde: Thrombozytenzahl des Fetus unter 100.000 oder CMV-DNA-Konzentration über 3.000 Kopien/ml Fetalblut. Die Schwangeren erhielten Vala-

ciclovir 4x 2 g pro Tag (= 16 Tabletten) ab der invasiven CMV-Diagnose bis zur Entbindung oder über insgesamt bis zu 24 Wochen. Als primären Endpunkt beurteilten die französischen Pränatalmediziner den Anteil symptomatisch infizierter Neugeborener, sekundäre Endpunkte umfassten u. a. unerwünschte Nebenwirkungen und die Compliance bei der Tabletteneinnahme. Zwei Schwangerschaften wurden vorzeitig abgebrochen, von den 41 auswertbaren Neugeborenen waren 34 ohne Symptome einer CMV-Infektion (=82% ohne Symptome) [38]. Alle diese Kinder waren nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten weiterhin asymptomatisch – somit liegt der Anteil asymptomatisch infizierter deutlich höher als bei den unbehandelten historischen Kontrollgruppen aus der Literatur (nur 43% der infizierten Neugeborenen ohne Symptome). Die Kinder dieser Kohorten werden weiter bis zum Alter von 5 Jahren überwacht, sowohl im Hinblick auf späte Manifestationen einer CMV-Infektion als auch auf die eventuelle Progredienz der Befunde bei den sieben symptomatisch infizierten Kindern. Die Tablettencompliance der Mütter lag, trotz der hohen Zahl einzunehmender Tabletten über bis zu 6 Monate, bei mehr als 90%. Als unerwünschte Medikamentennebenwirkung wurde von transienten Kopfschmerzen (2/41; 5%) und einem klinisch nicht relevanten (<40 IU/L) Transaminasenanstieg berichtet [38]. Die Haupteinschränkung dieser Studie ist die fehlende Randomisierung: allerdings war ein randomisiertes Design für diese Fragestellung nicht möglich, da die meisten Schwangeren die zufällige Zuweisung zur Therapie- oder eben Nichttherapiegruppe abgelehnt hatten. Zudem wurden Schwangere von pränatal bereits schwer symptomatisch CMV-infizierten Feten aus der Studie ausgeschlossen oder entschlossen sich wegen der progredienten schwerwiegenden Befunde nach interdisziplinärer Beratung noch während der Schwangerschaft für einen späten Schwangerschaftsabbruch, was die Bewertung dieser Ergebnisse zusätzlich erschwert. Studienserien mit anderen antiviralen Substanzen, die sowohl CMV-spezifischer als auch stärker virustatisch wirken sollen, dauern aktuell mit ungeklärtem pränatalem Toxizitätsprofil noch an [38, 39].

Das bei CMV-Infektionen in der Neugeborenenperiode eingesetzte Valganciclovir gilt therapeutisch als deutlich effektiver und kann in Einzelfällen außerhalb der Zulassung im Rahmen individueller Heilversuche bei Feten mit nachgewiesener Transmission und schwerwiegenderen sonografischen Zeichen auch pränatal angewendet werden. Allerdings ist die Datenlage bei Einsatz in der Pränatalperiode sehr dünn [40] und es gibt tierexperimentelle Hinweise auf eine mögliche Karzinogenität und auf einen potenziellen Effekt auf das männliche Reproduktionssystem.

Einen komplett neuen Therapieansatz stellt der Terminaseinhibitor Letemovir dar. Diesbezüglich wird in Frankreich aktuell eine Phase-II-Studie bei fetalen CMV-Infektionen vorbereitet, in der die Wirksamkeit einer pränatalen Therapie mit Letemovir vs. Valaciclovir untersucht werden soll. Die Ergebnisse dieser Studie müssen abgewartet werden, bevor Sicherheit und Effektivität dieses neuen Medikamentes seriös bewertet werden können.

Generell sollte jede durchgeführte Therapie bei gesicherter fetomaternaler CMV-Transmission engmaschig hinsichtlich Effektivität und möglicher Nebenwirkungen überwacht werden. Hierzu sollten regelmäßige sonografische Kontrollen und ggf. zusätzliche fetale MRT-Untersuchungen erfolgen. Bei Nachweis, insbesondere von schwergradigen CMV-spezifischen, fetalen Schädigungen sollten ausführliche interdisziplinäre Aufklärungsgespräche der Eltern unter Beteiligung von erfahrenen Pränataldiagnostikern, Kinderradiologen und Neuropädiatern stattfinden, in denen auch über die Option eines Schwangerschaftsabbruches beraten werden muss.

Jeglicher medikamentöser Präventions- oder Therapieversuch bei maternaler und/oder fetaler CMV-Infektion sollte ausschließlich in Zentren von auf diesem Gebiet spezialisierten Experten vorgenommen und überwacht werden.

Postnatale Therapieoptionen

Für die postnatale antivirale Behandlung symptomatischer Neugeborener stehen außerhalb

der Zulassung intravenöses Ganciclovir (GCV) oder sein orales Prodrug Valganciclovir (VGCV) zur Verfügung. Mit GCV in einer Dosis von 6 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich intravenös über sechs Wochen konnte die Häufigkeit von Verschlechterungen des Hörvermögens durch CMV im Alter von sechs (0% versus 42%; $p < 0,001$) und zwölf (21% versus 61%; $p = 0,002$) Monaten im Vergleich zur Placebogruppe signifikant reduziert werden [9, 10]. Zusätzlich wurden in einer Untersuchungsreihe von Oliver et al. signifikante positive Unterschiede in der neurologischen Entwicklung – gemessen an der Zahl der verzögerten Entwicklungsmeilensteine (sozialer Kontakt, Feinmotorik, Sprache und Grobmotorik) nach zwölf Monaten – bei 71 kongenital HCMV-infizierten Säuglingen nachgewiesen (10,06 versus 17,14; $p = 0,007$) [41]. VGCV als orale Fortsetzung der GCV-Therapie über weitere zehn Monate führte zu besserem Hörvermögen der Kinder als ausschließlich GCV (keine Hörverschlechterung bei initialer Normakusis versus 35%; $p = 0,001$ [41, 42]). Da beide Substanzen für diese Indikation nicht zugelassen und myelotoxisch sind, muss die Entscheidung für oder gegen ihren Einsatz individuell getroffen werden. Gleiches gilt auch für den eventuellen experimentellen Einsatz von Valganciclovir bei Schwangeren.

■ Fazit für die Praxis

Die pränatale Gefährdung einer Schwangerschaft durch CMV ist bisher noch zu wenigen Schwangeren bekannt. Bei Kinderwunsch oder festgestellter Schwangerschaft ist es sinnvoll, einen unbekanntem maternalen Anti-CMV-Serostatus zeitnah zu untersuchen. Bei bestätigter maternaler CMV-Primärinfektion um den Konzeptionszeitpunkt oder im ersten Trimenon sollte derzeit eine passive Off-Label-Immunsierung mit Anti-CMV-HiG zur Prävention einer intrauterinen CMV-Transmission angeboten werden. Werden Schwangere, die im ersten Trimenon eine CMV-Primärinfektion erleiden, zeitnah nach der Serokonversion bis zur 20. SSW engmaschig mit einem Anti-CMV-Hyperimmunglobulin behandelt, sinkt das Risiko einer maternofetalen Virustransmission deutlich. Auch eine pränatale

antivirale Therapie mit Virustatika kann aktuell bei bereits erfolgter maternofetaler Transmission und zukünftig ggf. auch frühzeitig nach Serokonversion zur eventuellen Verhinderung einer intrauterinen Transmission erwogen werden [38, 39]. Die betroffene Schwangere muss über die noch experimentelle Natur dieser Behandlung innerhalb und außerhalb von aktuellen Studienprotokollen umfassend informiert werden. Im Falle einer fehlenden Kostenübernahme durch die Krankenkasse hat die Schwangere die nicht unerheblichen Therapiekosten derzeit ggf. noch selbst zu tragen.

Kernaussagen

- Das Cytomegalievirus (CMV) ist weltweit der häufigste Erreger teratogener kongenitaler Infektionen.
- Die Bestimmung des maternalen CMV-IgG-Serostatus wird in den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) bei Feststellung einer Schwangerschaft empfohlen und sollte den Schwangeren als IGELE-Selbstzahlerleistung angeboten werden.
- CMV-seronegativ getestete Schwangere mit Kontakt zu Kleinkindern profitieren von einer perikonzeptionellen Hygieneberatung als einer effektiven Präventionsmaßnahme gegen kongenitale CMV-Infektionen.
- Bei einer maternalen CMV-Primärinfektion im ersten Trimenon können derzeit noch nicht evidenzbasierte individuelle Heilversuche mit HCMV-Hyperimmunglobulinen oder Virostatika gemäß laufender Studienprotokolle erwogen werden.

■ Zusammenfassung

In 0,5–4 % der Schwangerschaften erleidet die bisher seronegative Schwangere eine Primärinfektion mit dem Cytomegalievirus (CMV). Erfolgt diese perikonzeptionell oder im ersten Trimenon, kann es zu komplexen teratogenen Beeinträchtigungen insbesondere des kindlichen Gehirns mit

mentaler Retardierung, zerebraler Lähmung, Epilepsie oder Hörverlusten kommen. Etwa 85–90 % der pränatal CMV-infizierten Ungeborenen sind bei Geburt asymptomatisch. Eine perikonzeptionelle Hygieneberatung kann das Risiko einer CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft um 50–85 % senken. In nationalen und internationalen Studien zur passiven Immunisierung mit einem Anti-CMV-Hyperimmunglobulinpräparat (HIG) fand sich je nach Studiendesign und in Abhängigkeit des Zeitintervalls bis zum Therapiebeginn ein nur zum Teil statistisch signifikant vermindertes Übertragungs- und teratogenes Schädigungsrisiko. Eine weitere Therapieoption ohne bisherige Zulassung ist die maternale Gabe von Virostatika sowohl bei bereits invasiv nachgewiesener als auch noch zur Prävention der intrauterinen CMV-Infektion bei neu serokonvertierten Schwangeren. Bei momentan noch fehlender allgemeiner Verfügbarkeit einer aktiven Vakzinierung kann einzig die Hygieneprophylaxe von seronegativ getesteten Frauen mit Kinderwunsch sowie die Überprüfung des negativen maternalen Antikörperstatus am Ende des ersten Trimenons zu einer Reduktion der teratogenen schwangerschaftsassozierten CMV-Infektionen führen.

Meyer-Wittkopf M, Faschingbauer F:
Cytomegalovirus infection in pregnancy

Summary: In 0.5–4 % of all pregnancies, the seronegative future mother will be affected by a primary cytomegalovirus (CMV) infection during her pregnancy. If the developing embryo/fetus is infected during the periconceptual or first trimester period, serious teratogenic long-term impairment of the fetal brain including mental retardation, cerebral palsy, epilepsy, or progressive hearing loss may result. 85–90 % of all neonates with a prenatally acquired CMV infection are asymptomatic at birth. Periconceptual hygienic counselling measures can reduce the risk of primary CMV infection during pregnancy by 50–85 %. National and

international studies with an anti-CMV-specific hyperimmunoglobulin (HIG) preparation found a time interval and study design dependent reduced rate of both vertical virus transmission and serious infectious sequelae in offspring of mothers with a primary seroconversion during pregnancy. However, only few of these study protocols reached statistical significance. Another off-label treatment option in cases with proven or possible fetal CMV infection is the antiviral therapy with virostatics after maternal seroconversion during the first trimester. Except for study purposes any active vaccination against CMV is currently still unavailable. Thus, periconceptional counselling of seronegative future mothers still remains the most effective way to prevent teratogenic CMV infection during pregnancy.

Keywords: cytomegalovirus – pregnancy – teratogenicity – prevention – therapy

Literatur

1. Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-Wittkopf M, Friese K. Primary human cytomegalovirus (HCMV) infection in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 45–52.
2. Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. *Euro Surveill* 2009; 14: 26–32.
3. Britt W. Controversies in the natural history of congenital human cytomegalovirus infection: the paradox of infection and disease in offspring of women with immunity prior to pregnancy. *Med Microbiol Immunol* 2015; 204: 263–271.
4. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G. Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptional primary human cytomegalovirus infections. *J Infect Dis* 2002; 186: 553–557.
5. Faure-Bardon V, Magny J-F, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte A-M, et al. Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 1526–1532.
6. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol* 2011; 52: 244–246.
7. Voigt S, Schaffrath Rosario A, Mankertz A. Cytomegalovirus Seroprevalence Among Children and Adolescents in Germany: Data from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS), 2003–2006. *Open Forum Infect Dis* 2015; 3: ofv193.
8. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007; 17: 355–363.
9. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooze I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* 2014; 134: 972–982.
10. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al.; National institute of allergy and infectious diseases collaborative antiviral study group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 933–943.
11. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006; 35: 216–220.
12. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn* 2013; 33: 751–758.
13. Gabrielli L, Bonasoni MP, Santini D, Piccirilli G, Chierighin A, Petrisli E, et al. Congenital cytomegalovirus infection: patterns of fetal brain damage. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E419–E427.
14. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best AM, Adler SP. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 994–1000.
15. Pereira L, Pettitt M, Fong A, Tsuge M, Tabata T, Fang-Hoover J, et al. Intrauterine growth restriction caused by underlying congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 2014; 209: 1573–1584.
16. Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol* 2007; 31: 10–18.
17. Goderis J, Keymeulen A, Smets K, van Hoecke H, De Leenheer E, Boudewyns A, et al. Hearing in children with congenital cytomegalovirus infection: results of a longitudinal study. *J Pediatr* 2016; 172: 110–115.e2.
18. Karltorp E, Hellström S, Lewensohn-Fuchs I, Carlsson-Hansén E, Carlsson P-I, Engman M-L. Congenital

cytomegalovirus infection – a common cause of hearing loss of unknown aetiology. *Acta Paediatr* 2012; 101: e357–e362.

19. Gesellschaft für Virologie, Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruserkrankungen. S2k-Leitlinie Labor-diagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen. AWMF-Registernummer: 093/001. (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/093-001L_S2k_Labor diagnostik_schwangerschaftsrelevanter_Virusinfektionen_2014-05-abgelaufen.pdf). Zugegriffen: 06.11.2020.

20. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Châtelet I, Senat M-V, Frydman R, Grangeot-Keros L. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol* 2009; 46 (Suppl 4): S49–S53.

21. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, et al.; CCPE Study Group. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *EBioMedicine* 2015; 2: 1205–1210.

22. Fu T-M, An Z, Wang D. Progress on pursuit of human cytomegalovirus vaccines for prevention of congenital infection and disease. *Vaccine* 2014; 32: 2525–2533.

23. Maple PAC. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Associations with Neurological Diseases and the Need for Vaccine Development. *Vaccines (Basel)* 2020; 8: 35.

24. Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ, Stirnemann JJ, Jacquemard F, Ville Y. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1428–1435.

25. Leruez-Ville M, Stirnemann JJ, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny J-F, et al. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 342.e1–342.e9.

26. Kadambari S, Pollard AJ, Goldacre MJ, Goldacre R. Congenital viral infections in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 220–229.

27. Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev* 2011; 87: 723–728.

28. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2008; 41: 192–197.

29. Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res* 2017; 109: 336–346.

30. Kagan KO, Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 296: 15–26.

31. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al.; CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med* 2014; 370: 1316–1326.

32. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM; Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 1350–1362.

33. Hamilton ST, van Zuylen W, Shand A, Scott GM, Naing Z, Hall B, et al. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Rev Med Virol* 2014; 24: 420–433.

34. Nigro G, Adler SP, Parruti G, Anceschi MM, Coclite E, Pezone I, Di Renzo GC. Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy – a case-control study of the outcome in children. *J Infect Dis* 2012; 205: 215–227.

35. Kagan KO, Enders M, Schampera MS, Baeumel E, Hoopmann M, Geipel A, et al. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 383–389.

36. Visentin S, Manara R, Milanese L, Da Roit A, Forner G, Salviato E, et al. Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 497–503.

37. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 779–785.

38. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussièrès L, Stirnemann JJ, Magny J-F, Couderc S, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 462.e1–462.e10.

39. Ville Y, Faure-Bardon V, Magny J-F, Leruez-Ville M. Diagnostique et prise en charge prénatale de l'infection congénitale à Cytomégalovirus. *Bull Acad Natl Med* 2020; 204: 137–143.

40. Seidel V, Feiterna-Sperling C, Siedentopf J-P, Hofmann J, Henrich W, Bühner C, Weizsäcker K. Intrauterine therapy of cytomegalovirus infection with valganciclovir: review of the literature. *Med Microbiol Immunol* 2017; 206: 347–354.

41. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al.; National Institute of Allergy,

Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009; 46 (Suppl 4): S22–S26.

42. Bilavsky E, Shahar-Nissan K, Pardo J, Attias J, Amir J. Hearing outcome of infants with congenital cytomegalovirus and hearing impairment. *Arch Dis Child* 2016; 101: 433–438.

Interessenkonflikt: Der Autor Meyer-Wittkopf erklärt, dass Verbindungen zur Fa. *Biotest AG* in Form von Reisekosten- und Kongressgebühren-erstattung sowie Vortragshonoraren im Rahmen der Tätigkeit als Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Internetplattform ICON (Initiative zur Prävention konnataler HCMV-Infektionen) bestehen sowie in Form von Honoraren für eine Autoren- beziehungsweise Koautorenschaft einer Publikation und für Gutachtertätigkeit mit Bezug zum Thema. Der Autor Faschingbauer erklärt, dass Verbindungen zur Fa. *Biotest AG* in Form von Reisekosten- und Kongressgebührenerstattung sowie Vortragshonoraren bestehen.



Prof. Dr. Matthias Meyer-Wittkopf
Zentrum für Pränataldiagnostik
Frauenklinik
Klinikum Rheine Mathias-Spital
Frankenburgerstraße 31
48431 Rheine



Prof. Dr. Florian Faschingbauer
Universitäts-Perinatalzentrum Franken
Frauenklinik
Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstraße 21–23
91054 Erlangen

florian.faschingbauer@uk-erlangen.de

Zentrum für Pränataldiagnostik Lauf
Schloßstadel 1
91207 Lauf