

Neues zur prä- und perinatalen Cytomegalovirus-Infektion

M. Meyer-Wittkopf¹, H. Buxmann², M. Gonser³, K. Hamprecht⁴

Die kongenitale Cytomegalovirus-Infektion ist die weltweit häufigste angeborene Virusinfektion. 85 Jahre nach der Einführung des Begriffes „cytomegal“ durch Goodpasture sind dank serologischer Verfahren und quantitativer Nukleinsäureamplifikationstechniken in der prä- und perinatalen Infektionsdiagnostik wichtige Fortschritte erfolgt. Antivirale Therapiestrategien für das Neugeborene oder den symptomatisch infizierten Feten sowie die Hyperimmunglobulingabe für die Schwangere mit Primärinfektion zeigen neue Therapieoptionen auf.

Das humane Cytomegalovirus (CMV) ist ein Vertreter der Herpesvirusfamilie. Es verursacht die weltweit häufigste kongenitale Infektion und ist ein wichtiges Pathogen bei immundefizienten Patienten. Bei immunkompetenten Personen bewirkt die persistierende CMV-Infektion eine lebenslange Interaktion vornehmlich mit T-Zellen, die die Virusreplikation kontrollieren, jedoch das Virus weder eliminieren noch seine Transmission inhibieren können. Eine CMV-Infektion kann sich pränatal besonders schwerwiegend manifestieren, da das Immunsystem des Feten noch nicht ausreichend entwickelt ist, um das Virus zu kontrollieren.

Epidemiologie

Der epidemiologisch bedeutsamste Mutter-Kind-Übertragungsweg ist die postnatale muttermilchassozii-

ierte CMV-Transmission. Diese über virushaltige Muttermilch erworbene CMV-Infektion gesunder reifer Neugeborener verläuft asymptomatisch und ohne Langzeitfolgen (1). Nahezu jede seropositive Mutter reaktiviert während der Laktation das Cytomegalovirus, und aus Untersuchungen bei Frühgeborenen ist in bis zu 35% der Fälle eine muttermilchassoziierte Transmission auf das Kind bekannt.

Der zweite epidemiologisch relevante Infektionsweg ist die intrauterine Virustransmission nach Primärinfektion einer seronegativen Schwangeren. Die Transmissionsrate auf den Feten wird hier je nach Literaturquelle mit 40–50% angegeben.

Weiterhin gibt es noch die seltene maternofetale intrauterine CMV-Transmission einer bereits präkon-

zeptionell CMV-seropositiven Mutter mit rezurrenter Infektion oder Infektion mit einem neuen Virusstamm während der Schwangerschaft. Dieser Transmissionsweg entspricht einer maternalen Sekundärinfektion. Nur etwa 1% der Neugeborenen dieser präkonzeptionell seropositiven Mütter sind kongenital infiziert. Nur wenige dieser Kinder zeigen Symptome. Allerdings sind diese wenigen symptomatisch infizierten Neugeborenen dann gleich schwer (u.a. mit ZNS-Beteiligung) wie nach einer Primärinfektion erkrankt.

Den spärlich verfügbaren Studiendaten über die intrapartale CMV-Transmission durch Kontakt des Neonaten zu mütterlichem Genitalsekret kommt angesichts der Tatsache, dass zwei Drittel der stillenden Mütter das Virus in der Muttermilch reaktivieren, keine epidemiologische Bedeutung zu (2).

Ermutigende erste Studienergebnisse über plazebokontrollierte humane Aktiv-Impfungen gegen CMV mit einer Glykoprotein-B-Vakzine bei seronegativen Frauen mit Kinderwunsch wurden im März 2009 (7) publiziert und zeigten bisher bei kei-

¹ Zentrum für Ultraschall- & Pränataldiagnostik, Mathias-Spital Rheine

² Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum der Universität Frankfurt/Main

³ Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Dr. Horst Schmidt Kliniken, Wiesbaden

⁴ Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten, Universität Tübingen

Die Autoren sind Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats von ICON, der Initiative zur Prävention konnataler Cytomegalieinfektionen. www.icon-cmv.de. Der Beitrag wurde gering modifiziert nach Erstpublikation in Geburtshilfe und Frauenheilkunde 69 (2009) 155f.

nem der Neugeborenen teratogene Effekte.

CMV-Primärinfektion während der Schwangerschaft

Bis zu 1% aller seronegativen Schwangeren serokonvertieren während der Schwangerschaft aufgrund einer CMV-Primärinfektion. In 40–50% dieser Fälle erfolgt eine intrauterine Virustransmission auf das Kind. Die meisten CMV-Primärinfektionen verlaufen für die Schwangere unbemerkt. Pränatale Ultraschallauffälligkeiten von CMV-serokonvertierten Schwangeren mit einer symptomatischen CMV-Infektion des Feten sind mannigfaltig, sehr variabel und je nach Literaturquelle leider nur bei 25–30% der später symptomatisch infizierten Kinder nachweisbar (z.B. Wachstumsretardierung, Aufweitung der Liquorräume, Aszites, intrakranielle Verkalkungen, Oligohydramnion, Mikrozephalie, Hepato(spleno)megalie, Kardiomegalie) (3).

Liegt der Zeitpunkt einer invasiven Pränataldiagnostik zum Beweis der intrauterinen CMV-Infektion zu nahe am Beginn der maternalen Infektion, ist das Risiko für falsch negative Pränatalbefunde auch unter Einbeziehung der PCR hoch (3, 4). Die Sensitivität einer Kombination von Zellkultur und PCR zum Nachweis der CMV-Infektion im Fruchtwasser steigt von 50% auf etwa 75% und schließlich 90% an, wenn zum Zeitpunkt der Fruchtwasserpunktion mehr als 8 bis 13 Wochen ab Beginn der maternalen CMV-Infektion verstrichen sind. Selbst 13 Wochen nach Beginn des maternalen Primärinfekts ist keine Sensitivitätssteigerung auf über 90% zu erzielen, sodass bei unauffälliger invasiver Pränataldiagnostik immer eine gewisse Restunsicherheit bestehen bleibt. Auch im Fetalblut kann eine CMV-Infektion mittels eines DNA- (qualitativ und quantitativ) und/oder CMV-IgM-Nachweises nachgewiesen werden, allerdings mit einer der Fruchtwasserdiagnostik numerisch unterlegenen Sensitivität.

Höhere Viruslast im Blut oder mehr infektiöses Virus im Urin bzw. Fruchtwasser sprechen bei vorhandenen Ultraschall- oder MRT-Auffälligkeiten fast immer für symptomatisch infizierte Kinder (3, 4). Eine soeben publizierte Arbeit sieht jedoch im Gegensatz zu früheren Arbeiten keine Korrelation zwischen der CMV-DNA-Kopienzahl im Fruchtwasser und dem neonatalen klinischen Outcome (5).

Klinik der kongenitalen CMV-Infektion

Bei den 10% der schon bei Geburt symptomatisch infizierten Neugeborenen sind folgende Symptome häufig:

- Petechien,
- Ikterus,
- Hepatosplenomegalie,
- Wachstumsretardierungen,
- Mikrozephalie und
- im Verlauf Hörstörungen sowie eine mentale Retardierung.

Die überwiegende Zahl der Kinder mit kongenitaler CMV-Infektion (etwa 90%) zeigt zum Zeitpunkt der Geburt keine klinischen Auffälligkeiten (sog. asymptomatische kongenitale CMV-Infektion). Etwa 5–10% dieser Kinder mit anfangs asymptomatischer CMV-Infektion entwickeln jedoch später Hörschäden, Sehschäden, geistige Retardierung, Lernschwierigkeiten oder Zahndefekte.

Antivirale Therapie

Gegenwärtig gibt es zur Therapie der symptomatischen konnatalen CMV-Infektion des Neugeborenen kein zugelassenes Medikament. Im Off-Label-Use kommen Ganciclovir (GCV) und der L-Valylester des GCV, das Valganciclovir (VGCV) als orale Therapeutikum zum Einsatz. Am besten untersucht ist ein 6-wöchiger Therapiezyklus mit 2x6 mg/kg/d GCV i.v., der zu signifikant weniger Hörstörungen bei den behandelten Kindern im Vergleich zur Placebogruppe führte.

Wissenschaftlich gesicherte bzw. von wissenschaftlichen Fachgesellschaften



Auffällige NT und moderat hyperechogener Darm bei einem Feten in der 13. SSW mit früher pränataler CMV-Infektion.

ten anerkannte Therapieempfehlungen zur Behandlung der symptomatischen konnatalen CMV-Infektion gibt es derzeit nicht. Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie hält einen Heilversuch bei Kindern mit symptomatischer konnataler CMV-Infektion für berechtigt, unterstreicht aber gleichzeitig, dass eine wissenschaftlich gesicherte Therapieempfehlung immer noch nicht gegeben werden könne. Auch die American Academy of Pediatrics kann derzeit den routinemäßigen Einsatz von GCV zur Behandlung der symptomatischen konnatalen CMV-Infektion wegen unzureichender Daten hinsichtlich der Wirksamkeit nicht empfehlen.

Ein weiteres Argument gegen eine generelle Therapieempfehlung ist das Toxizitätsprofil des GCV und die noch fehlenden (multizentrischen) Studien zum Langzeitoutcome der behandelten Kinder. In-vitro-Untersuchungen zum GCV dokumentieren konzentrations- und zeitabhängige genotoxische Effekte in Form von Einzel- und Doppelstrang-DNA-Brüchen, Apoptose-Induktion und Chromosomenaberrationen. Im Tiermodell fand man Evidenz für irreversible Hodenatrophien. Ganciclovir (GCV) hat auch eine myelosuppressive Wirkung. Zusätzlich muss man bedenken, dass postnatale GCV-Therapien bisher kaum einen Einfluss auf intrauterin erworbene neurologische Defekte zu haben scheinen.

Somit werden weiterhin vorwiegend die Kinder ein virustatisches Therapieangebot erhalten, bei denen die konnatale CMV-Infektionen bereits

eventuell irreversible Schäden verursacht hat. Kinder mit primär asymptomatischer konnataler CMV-Infektion werden derzeit nicht behandelt und damit auch zukünftig zu etwa 10% irreversible Schäden entwickeln.

CMV-Hyperimmunglobulin – eine neue pränatale Therapieoption?

CMV-Hyperimmunglobulin ist eine gepoolte Immunglobulinpräparation von Blutspendern mit hochtitrigen CMV-spezifischen IgG-Antikörpern. Die antivirale Wirkung basiert auf der Neutralisation der Virusinfektiosität durch Wechselwirkung mit viralen Oberflächenglykoproteinen. Hyperimmunglobuline werden seit Jahrzehnten neben den antiviralen Agenzien bei Patienten mit Organtransplantation und manifester CMV-Endorganerkrankung intravenös verabreicht.

Bis zum Jahr 2005 gab es nur Einzelfallberichte über den Einsatz von CMV-Hyperimmunglobulin bei Schwangeren mit CMV-Primärinfektion. In einer 2005 publizierten Studie wurden insgesamt 181 Schwangere mit CMV-Primärinfektion ausgewertet, 79 von ihnen stimmten einer Amniozentese zu, bei 55 von ihnen konnte CMV im Fruchtwasser nachgewiesen werden (5). 31 Patientinnen mit positivem Virusnachweis im Fruchtwasser wurden mit CMV-Hyperimmunglobulin behandelt (200 IE pro Kilogramm Körpergewicht i.v.), hiervon gebar nur eine Patientin (1 von 31 = 3%) ein Kind mit symptomatischer CMV-Infektion. 14 Frauen mit CMV-Nachweis im Fruchtwasser wünschten keine Hyperimmunglobulintherapie, 7 Frauen dieser Gruppe gebaren symptomatisch infizierte Kinder. Von den 102 Patientinnen mit serologisch gesicherter CMV-Primärinfektion ohne Amniozentese stimmten 37 einer Hyperimmunglobulingabe zu, hiervon gebaren 6 (6 von 37 = 16%) ein Kind mit kongenitaler CMV-Infektion, während in der nicht behandelten Präventionsgruppe 19 von 47 Frauen

(40%) ein kongenital CMV-infiziertes Kind gebaren (5).

Diese Studiendaten deuten darauf hin, dass eine passive Immunisierung mit CMV-Hyperimmunglobulin nach CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft eine effiziente Strategie zur Prävention einer kongenitalen CMV-Infektion darstellen kann. Gerade bei der frühen (z.B. perikonzeptionellen) CMV-Primärinfektion der Schwangeren sind besonders schwere fetale Schädigungsvläufe beschrieben. In Kenntnis der initial sehr niedrigen (nur 5–10% der maternalen IgG-Serumspiegel) und erst in der zweiten Schwangerschaftshälfte langsam auf maternale Titerhöhe ansteigenden fetalen Immunglobulinspiegel könnte gerade diese Gruppe von der frühen und ggf. auch zeitgleich direkt intrauterin applizierten Hyperimmunglobulintherapie profitieren.

Fazit

Die kongenitale CMV-Infektion ist mit 0,3–2,5% aller Lebendgeburten die weltweit häufigste angeborene Virusinfektion. Etwa 10% dieser infizierten Kinder können schon bei Geburt mit zum Teil schwerer klinisch-irreversibler Symptomatik manifest sein. Wesentliche Fortschritte der fetomaternalen Labordiagnostik mittels kombinierter serologischer und virologischer Verfahren machen es heute zunehmend möglich, Primärinfektionen von rekurrenten und symptomatische von asymptomatischen Infektionen zu unterscheiden. Die prä- und postnatale CMV-Quantifizierung im Blut und Urin der Neugeborenen hat offensichtlich prädiktiven Wert für die Identifizierung von Kindern mit Risiko zur Entwicklung manifester Spätfolgen. Neue Substanzoptionen zur Therapie schließen sowohl prä- als auch postnatal diagnostizierte Kinder mit symptomatischer CMV-Endorganerkrankung ein. Die Kombination einer sensitiven Pränataldiagnostik mit resultierender Hyper-

immunglobulintherapie bei Schwangeren mit serologisch gesicherter CMV-Primärinfektion könnte sich bei Bestätigung der derzeitigen Datelage zu einer effizienten Präventionsstrategie symptomatisch CMV-infizierter Kinder entwickeln.

Literatur

1. Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G et al.: Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol* 41 (2008) 198–205.
2. Hamprecht K, Jahn G: Human cytomegalovirus and congenital virus infection. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50 (2007) 1379–1392.
3. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C et al.: Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 198 (2008) 380.e1-7. Epub 2008 Jan 1.
4. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M et al.: New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 41 (2008) 192–197. Epub 2007 Dec 4.
5. Goegebuer T, Van Meensel B, Beuselink K et al.: Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples. *J Clin Microbiol* 47 (2009) 660–665.
6. 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* 353 (2005) 1350–1362.
7. Pass RF, Zhang C, Evans A et al.: Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 360 (2009) 1191–1199.



Für die Autoren

Prof. Dr. med. Matthias Meyer-Wittkopf
 Zentrum für Ultraschall- und Pränataldiagnostik
 Mathias-Spital Rheine
 Frankenburgstraße 31
 48431 Rheine
 m.meyer-wittkopf@mathias-spital.de