

# Fetale teratogene Infektionen – Teil 3: Fetomaternale Cytomegalie-Infektion

M. Meyer-Wittkopf

## Epidemiologie

Die kongenitale Cytomegalovirus- (CMV-) Infektion ist die weltweit häufigste teratogene angeborene Virusinfektion. Bei immunkompetenten Personen bewirkt die CMV-Infektion eine lebenslang persistierende Infektion. Durch Interaktion vornehmlich mit T-Zellen kann sich sowohl eine primäre als auch eine sekundäre maternale CMV-Infektion pränatal manifestieren, da das Immunsystem des Feten speziell im 1. Trimenon noch nicht ausreichend entwickelt ist. Der epidemiologisch häufigste perinatale Übertragungsweg ist allerdings die CMV-Transmission über postnatale Muttermilch. Diese über virus-haltige Muttermilch erworbene CMV-Infektion reifer Neugeborener verläuft nahezu immer asymptomatisch und ohne Langzeitfolgen. Ein weiterer relevanter Übertragungsweg ist die intrauterine transplazentare Virustransmission nach Primär- oder nach Sekundärinfektion (nur 1% Transmissionsrate) einer Schwangeren. Den spärlich verfügbaren Studiendaten über die intrapartale CMV-Transmission durch Kontakt des Neonaten zu mütterlichem infektiösem Genitalsekret kommt angesichts der Tatsache, dass 2/3 der stillenden Mütter sowieso das Virus in der Muttermilch reaktivieren keine epidemiologische Bedeutung zu [1–4].

In Ländern der Dritten Welt und in Südostasien (z. B. Thailand, Singapur) liegt die CMV-Antikörper-Seroprevalenzrate meist über 90%. Für Deutschland ist abhängig von der jeweiligen Ethnizität des Untersuchungskollektivs von 40–60% Seropositivität auszugehen. Die Inzidenzrate der kongenitalen CMV-Infektion schwankt je Erhebungsland und Studiendesign zwischen 3 – 12/1000 Lebendgeburten [1].

## Maternale Infektion

Die meisten CMV-Infektionen verlaufen für die Schwangere unbemerkt und asymptomatisch, denn sogar bei primärer CMV-Infektion zeigen <5% der Schwangeren Symptome wie Lymphadenopathie, Pharyngitis, Fieber, Spleno- oder Hepatomegalie. Mögliche maternale Eintrittspforten sind der Urogenitaltrakt, der Gastrointestinaltrakt sowie die Atemwege, in Ausnahmefällen auch kontaminierte Blutprodukte oder Spenderorgane. Nach einer CMV-Primärinfektion geht das Virus wie bei allen Herpesviren in die Phase der persistierenden Virusinfektion über, aus der es bei Verlust oder gestationsbedingter Modifikation der Immunkontrolle wieder reaktiviert werden kann. Diese rekurrente CMV-(Sekundär)-Infektion kann also entweder durch die vorbeschriebene

latente endogene Reinfektion oder durch eine exogene Reinfektion mit einer neuen (anderen) CMV-Subvariante erfolgen [5–7].

## Fetale Infektion

Die maternofetale transplazentare CMV-Transmissionsrate von einer Mutter mit Primärinfektion auf das Ungeborene wird je nach Literaturquelle und in Abhängigkeit vom Infektionszeitpunkt mit 30–70% angegeben. Viel seltener tritt eine intrauterine CMV-Transmission bei einer bereits präkonzeptionell CMV-seropositiven Mutter mit rekurrenter endogener Sekundärinfektion oder exogener Reinfektion mit einem neuen Virusstamm auf [5–7].

Ultraschallauffälligkeiten von Feten nach maternaler CMV-Primärinfektion sind heterogen, sehr variabel und je nach Literaturquelle nur bei maximal 20–30% der später symptomatisch infizierten Kinder nachweisbar (z. B. Wachstumsretardierung, Aufweitung der cerebralen Liquorräume, Aszites, intrakranielle Verkalkungen, Oligohydramnion, Mikrozephalie, hyperechogener Darm, Hepato(spleno)megalie, Kardiomegalie, Hydrops usw.) [3, 4, 8–11, [Abb. 1–3](#)].



**Abb. 1** a und b Pränatale Sonografiebilder von einem Fetus in der 32. SSW mit bilateralen Pleuraergüssen, zerebraler Ventriculomegalie und perventrikulären Hyperechogenitäten / Kalzifikationen bei symptomatischem fetalem CMV-Infekt (Quelle: Einzelbilder aus Videosequenzen – unter: <http://praenataldiagnostik.mathias-stiftung.com> Fetale Infektionen).

**Tab. 1** Prognostische Marker für eine kindliche Schädigung bei CMV-infizierten Feten – persönliche Erfahrung des Autors in Absprache mit Frau Prof. Enders, Stuttgart, Stand Juni 2011.

<b>Wichtigster Marker</b>	Auffälliger Befund im Ultraschall und/oder MRT
<b>Viruspezifische Marker</b>	– im Fetalblut: Nachweis CMV-spez. IgM-AK und CMV-DNA – im Fruchtwasser: Viruslast (quantitative PCR) CAVE! Die Höhe der Viruslast ist KEIN prognostischer Marker.
<b>→ nicht-viruspezifische Marker im Fetalblut</b>	Thrombozytenzahl, fetaler Hb-Wert, Leberenzyme und Gesamt-IgM

Liegt der Zeitpunkt einer invasiven Pränataldiagnostik zum Ausschluss des intrauterinen CMV-Virusübertrittes zu nahe (weniger als 8 Wochen) am primären maternalen Infektionszeitpunkt, ist das Risiko für falsch negative Fruchtwasserbefunde auch unter Einbeziehung der PCR erhöht [1, 7–11, **Tab. 1**]. Die Sensitivität einer Kombination von Zellkultur und PCR zum Nachweis der CMV-Infektion im Fruchtwasser steigt von 50% auf etwa 75–90% an, wenn zum Zeitpunkt der Fruchtwasserpunktion mehr als 8 Wochen ab Beginn der maternalen CMV-Infektion verstrichen sind. Selbst 13 Wochen nach Beginn des maternalen Primärfektes ist keine Sensitivitätssteigerung auf über 90% zu erzielen. Auch im Fetalblut kann eine CMV-Infektion mittels eines Virus-DNA- oder Antikörper-Nachweises mit einer der Fruchtwasserdiagnostik allerdings unterlegenen Sensitivität nachgewiesen werden. Höhere Viruslast, erhöhte fetale Leberwerte und erniedrigte fetale Thrombozyten im fetalen Nabelschnurblut sowie mehr infektiöses Virus im Urin bzw. Fruchtwasser sprechen bei vorhandenen Ultraschall- oder MRT-Auffälligkeiten fast immer für symptomatisch (d.h. bleibend geschädigte) infizierte Kinder [1, 7–10–15, **Abb. 1**, **Tab. 1**]. Eine im Frühjahr 2009 publizierte Arbeit aus Belgien konnte jedoch in Übereinstimmung mit vie-

len ähnlichen Literaturberichten keine Korrelation zwischen der CMV-DNA-Kopienzahl im Fruchtwasser und dem neonatalen klinischen outcome [9] nachweisen.

### Pränatale Therapie

▼ Gegenwärtig gibt es zur Therapie der symptomatischen prä- oder postnatalen CMV-Infektion des Feten bzw. Neugeborenen kein zugelassenes Medikament. Im Off-Label-Use kommen Ganciclovir (GCV) und der L-Valylester des GCV, das Valganciclovir (VGCV) als orale Therapeutikum sowie CMV-spezifische Hyperimmunglobuline zum Einsatz. Wissenschaftlich gesicherte bzw. von wissenschaftlichen Fachgesellschaften anerkannte Therapieempfehlungen zur Behandlung der symptomatischen konnatalen CMV-Infektion gibt es derzeit noch nicht [6, 7–10, 12–13, 16–17]. Der Autor dieses Beitrages hält einen medikamentösen Heilversuch bei Feten oder Neugeborenen mit symptomatischer CMV-Infektion für berechtigt, ist sich aber bewusst, dass dies keine wissenschaftlich gesicherte Therapieempfehlung ersetzen kann. Weitere Argumente gegen eine generelle Therapieempfehlung sind das Toxizitätsprofil der Virustatika sowie die noch nicht abgeschlossenen

(multizentrischen) Studien über die vorgeburtliche Hyperimmunglobulin-Therapie [1, 6–7, 12–13].

Studiendaten [13] deuten darauf hin, dass eine CMV-Hyperimmunglobulin-Therapie nach CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft eine Strategie sowohl zur Prävention als auch zur Therapie einer kongenitalen CMV-Infektion darstellt. Speziell bei der frühen (oder auch perikonzeptionellen) CMV-Primärinfektion der Schwangeren sind vereinzelt sehr schwere Schädigungsverläufe beschrieben. In Kenntnis der initial sehr niedrigen und erst in der 2. Schwangerschaftshälfte langsam auf maternale Titerhöhe ansteigenden fetalen Immunglobulinspiegel könnten gerade diese Fälle von einer maternalen und ggf. auch zeitgleich direkt intrafetal (d.h. intraumbilikal) applizierten Hyperimmunglobulintherapie profitieren [6–7, 14].

Plazebokontrollierte humane Aktiv-Impfungen gegen CMV mit einer Glykoprotein B-Vakzine bei seronegativen Frauen mit Kinderwunsch wurden im März 2009 publiziert und zeigten bei einer Impfstoffeffektivität von 50% bisher bei keinem der Neugeborenen teratogene Effekte [20].

### Postnatale Diagnostik

▼ Bereits bei Geburt zeigen symptomatisch infizierte Kinder (ca. 10%) u.a. folgende Auffälligkeiten:

- ▶ Petechien,
- ▶ Ikterus,
- ▶ Hepatosplenomegalie,
- ▶ Wachstumsretardierung,



**Abb. 2** Isoliert hyperechogener Dünndarm bei einem Feten in der 22. SSW mit normalem Karyotyp und hoch positiven CMV-Virusload bei maternaler CMV-Infektion zwischen der 8.–10. SSW (Quelle: Einzelbilder aus Videosequenzen – unter: <http://praenataldiagnostik.mathias-stiftung.com> Fetale Infektionen).



**Abb. 3** Pränatales Sonografiebild von einem Fetus der 27. SSW mit Hydrops fetalis bei symptomatischem fetalem CMV-Infekt und parental präferiertem Spontan-IUFT wenige Tage nach dieser Aufnahme (Quelle: Einzelbild aus Videosequenzen – s.a. <http://praenataldiagnostik.mathias-stiftung.com> Fetale Infektionen).

- ▶ Mikrozephalie und
- ▶ im weiteren Verlauf Hörstörungen sowie
- ▶ mentale Retardierung.

Die überwiegende Zahl der Kinder mit kongenitaler CMV-Infektion (ca. 90%) zeigt zum Zeitpunkt der Geburt jedoch keine klinischen Auffälligkeiten (sog. asymptomatische, kongenitale CMV-Infektion). Etwa 5–10% dieser asymptomatischen Kinder entwickeln jedoch später ebenfalls Hörschäden, Sehschäden bzw. eine geistige Retardierung mit Lernschwierigkeiten [4, 6, 11–12].

### Fazit

Die kongenitale CMV-Infektion ist mit 0,7–1,5% aller Lebendgeburten die weltweit häufigste angeborene Virusinfektion. Ca. 10–20% dieser infizierten Kinder können bei Geburt oder später mit zum Teil schwererer klinischer Dauersymptomatik manifest sein. Die prä- und postnatale CMV-Quantifizierung im Blut, Fruchtwasser oder Urin der Kinder hat nur einen eingeschränkten prädiktiven Wert für die Identifizierung von manifesten Spätfolgen. Antivirale Therapiestrategien vor oder nach der Geburt sowie eine Hyperimmunglobulin-Gabe für die Schwangere und den Feten mit Primärinfektion zeigen neue Therapieoptionen auf.

### Hinweis

In den letzten 2 Ausgaben (Geburtsh Frauenheilk 71; 2011: 886–889 und 1017–1019) finden Sie Teil 1 und 2 der Themenreihe zu fetalen teratogenen Infektionen. In der nächsten Ausgabe wird vom Autor eine weitere relevante teratogene Fetaleinfektion als gesonderter Einzelbeitrag in der Rubrik „Aktuell diskutiert“ dargestellt.

### Literatur

- 1 Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010; 20 (4): 202–213
- 2 Coll O, Benoist G, Ville Y, et al. Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med* 2009; 37 (5): 433–445
- 3 Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G, et al. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol* 2008; 41 (3): 198–205
- 4 Hamprecht K, Jahn G. Human cytomegalovirus and congenital virus infection. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007 Nov; 50( 11): 1379–1392
- 5 Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, et al. Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202 (3): 297.e1–8
- 6 Yinon Y, Farine D, Yudin MH, et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Fetal Medicine Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010; 32 (4): 348–354
- 7 Enders G, Daiminger A, Bäder et al. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol* 2011; doi: 10.1016/j.jcv.2011.07.005
- 8 Adler SP, Nigro G. Findings and conclusions from CMV hyperimmune globulin treatment trials. *J Clin Virol* 2009; 46 Suppl 4: S54–57
- 9 Goegebuer T, Van Meensel B, Beuselinck K, et al. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples. *J Clin Microbiol* 2009; 47 (3): 660–665
- 10 Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198 (4): 380.e1–7
- 11 Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, et al. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2008; 41 (3): 192–197.
- 12 Cheeran MC, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22 (1): 99–126
- 13 Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. *N Engl J Med* 2005; 353 (13): 1350–1362
- 14 Nigro G, Torre RL, Pentimalli H, et al. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy. *Prenat Diagn* 2008; 28 (6): 512–517
- 15 Picone O, Simon I, Benachi A, et al. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn* 2008; 28 (8): 753–758
- 16 Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, et al. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG* 2008; 115 (7): 823–829
- 17 Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, et al. 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: S49–53

### Korrespondenzautor:

Prof. Dr. med. Matthias Meyer-Wittkopf,  
Zentrum für DEGUM III Pränatal-  
diagnostik, Mathias-Spital Rheine,  
E-Mail: m.meyer-wittkopf@mathias-spital.de