

Monatsschrift Kinderheilkunde

Zeitschrift für Kinder- und Jugendmedizin

Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

Organ der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

Elektronischer Sonderdruck für

R. Goelz

Ein Service von Springer Medizin

Monatsschr Kinderheilkd 2012 · 160:1216–1220 · DOI 10.1007/s00112-012-2728-z

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

R. Goelz · K. Hamprecht

Fetale Infektion mit dem humanen Zytomegalovirus

Strategien zu Prävention und Therapie

Redaktion

G. Hansen, Hannover

R. Goelz¹ · K. Hamprecht²

¹ Abteilung Neonatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen

² Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruserkrankungen, Universitätsklinikum, Tübingen

Fetale Infektion mit dem humanen Zytomegalovirus

Strategien zu Prävention und Therapie

Die kongenitale Infektion mit dem humanen Zytomegalovirus (HCMV) ist auch in Deutschland mit 0,2% aller Neugeborenen die häufigste angeborene Infektionskrankheit. Obwohl 18% dieser Kinder permanente neurologische und sensorische Langzeitschäden haben, gibt es bisher kein Präventionsprogramm wie z. B. für die Rötelninfektion. Inzwischen sind aber neue Daten zu präventiven und therapeutischen Interventionen verfügbar.

Hintergrund

Das HCMV ist mit einer Gesamtprävalenz von 0,6–0,7% aller Geburten die häufigste Ursache kongenitaler Infektionen [10, 12, 21]. Es ist häufiger als die Röteln- oder Humane-Immundefizienz-Virus-Infektion; es betrifft auch mehr Kinder als z. B. Spina bifida, das fetale Alkoholsyndrom oder die kongenitale Hypothyreose [10, 11, 20]. In Deutschland beträgt die Prävalenz ca. 0,2% [16, 17]. Zwischen 11 und 13% der kongenitalen Infek-

tionen sind symptomatisch (■ Tab. 1); mehr als die Hälfte der Betroffenen weisen langfristige, schwere, neurologische und sensorische Beeinträchtigungen auf. Von den symptomfrei Infizierten entwickeln 13,5% Folgeprobleme, meist eine Hörstörung [12, 21]. Die folgende Übersicht fasst die Möglichkeiten zu Prävention und Therapie zusammen.

Humanes Zytomegalovirus

Das humane Zytomegalovirus ist ein behülltes Herpesvirus mit Doppelstrang-DNA; es ist nur für Menschen pathogen und persistiert, wie alle Herpesviren, nach einer Infektion lebenslang im Körper. Eine Reaktivierung kann bei Immunsuppression erfolgen. Auch bei stillenden HCMV-IgG-seropositiven Müttern wird das Virus isoliert in der Brustdrüse reaktiviert, in die Muttermilch sezerniert und kann das gestillte Kind infizieren [27]. Die Infektion eines Fetus ist im Rahmen einer Primär- oder Sekundärinfektion möglich.

» Infektionsquellen sind virushaltige Körperflüssigkeiten

Primärinfektion

In Deutschland sind 50–60% der Schwangeren HCMV-seronegativ [14, 17]; ihre Infektion verläuft meist asymptomatisch. Die Infektionsquellen sind virushaltige Körperflüssigkeiten wie Speichel, Urin

oder Genitalsekret, mit entsprechenden Infektionswegen.

Die wichtigste Ansteckungsquelle für Schwangere sind Tagesstätten für Säuglinge und Kleinkinder: Dort stecken z. B. muttermilchinfizierte Kinder andere, HCMV-negative Kinder an, und Letztere dann ihre bis dahin seronegativen Mütter [18, 27]. Die Transmissionsrate zum Fetus beträgt im ersten Trimenon ca. 30%, im zweiten Trimenon ca. 40% und im dritten Trimenon bis zu 70%. Die Schwere der kongenitalen Erkrankung nimmt dagegen ab; im 3. Trimenon gibt es kaum noch symptomatische Infektionen [7, 13].

Nichtprimäre oder Sekundärinfektion

Auch trotz bestehender mütterlicher Immunität kann eine fetale Infektion auftreten. Eine Metaanalyse ergab eine Prävalenz kongenitaler Infektionen nach Primärinfektion der Mutter von 32,3% und von 1,4% bei sekundärer Infektion [21]. Ursache der sekundären Infektion kann die Reaktivierung des endogenen Virus oder eine zweite Infektion mit einem neuen, anderen HCMV-Stamm sein [9, 26]. Die Infektion des Neugeborenen ist zwar meist leicht, kann aber auch symptomatisch mit langzeitrelevanten Zentralnervensystem(ZNS)- und Hörschäden sein; die exakte Inzidenz ist allerdings noch unklar [4, 8, 15].

Abkürzungen	
HCMV	Humanes Zytomegalovirus
SSW	Schwangerschaftswoche
HIG	Hyperimmunglobulin
ACV	Aciclovir
GCV	Ganciclovir
CDC	Centers for Disease Control and Prevention

Tab. 1 Befunde bei symptomatischer kongenitaler HCMV-Infektion [27]			
Symptome (n=106)	Anteil (%)	Laborbefunde	Anteil (%)
Petechien	76	Thrombozytopenie <100.000/mm ³	77
Neurologische Befunde	68	GOT erhöht	83
Hepatosplenomegalie	60	Cholestase (>4 mg/dl)	69
Innenohrschwerhörigkeit	58	Liquoreiweiß erhöht	46
Mikrozephalie	53		
Hypotrophie/Frühgeburt	50/34		
Chorioretinitis	14		
Mortalität	12		
GOT Glutamat-Oxalacetat-Transaminase.			

Tab. 2 Einfache Hygienemaßnahmen, um das Risiko der HCMV-Infektion durch Urin und Speichel beim Umgang mit Säuglingen und Kleinkindern zu vermeiden. ([10, 34])
– Händewaschen mit Seife und warmem Wasser (15–20 s) nach Windelwechsel, Füttern, Nase putzen, Speichel abwischen, Kontakt mit Spielzeug
– Vermeidung der gemeinsamen Nutzung von Speisen und Getränken, Tellern, Essbestecken, Zahnbürsten, Handtüchern und anderer vom Kind genutzten Gegenstände
– Beim Küssen Kontakt mit Speichel vermeiden; den Schnuller des Kindes nicht in den Mund nehmen
– Reinigen von Spielzeug, Arbeitsflächen und allem, was mit Urin oder Speichel des Kindes in Kontakt kommt
HCMV humanes Zytomegalovirus.

Strategien zur Verhinderung der mütterlichen und fetalen Infektion

Es existieren folgende Strategien zur Verhinderung der mütterlichen und fetalen Infektion:

- Hygiene und Expositionsprophylaxe,
- passive Immunisierung mit HCMV-Hyperimmunglobulin zur Prävention bzw. Therapie der fetalen Infektion,
- aktive Immunisierung,
- Gabe von Virostatika.

Hygiene und Expositionsprophylaxe

Es ist praktisch unmöglich, eine HCMV-Exposition ganz zu vermeiden, da Ausscheider in aller Regel gesund wirken. Es können aber Bereiche benannt werden, in denen das HCMV mit hoher Wahrscheinlichkeit auftritt: Bei gestillten Säuglingen infiziert sich ein Teil durch die infektiöse Muttermilch seropositiver Mütter und scheidet das Virus oft jahrelang aus. Studien zeigten, dass sich Kleinkinder in Kindertagesstätten gegenseitig v. a. durch Speichel infizieren. Dort wurde eine Prävalenz von bis zu 72% HCMV-ausscheidenden Kindern berichtet. Sie sind damit für alle betreuenden seronegativen Personen, auch ihre Eltern, eine wichtige Infek-

tionsquelle [27]. Die Serokonversionsrate dort Beschäftigter ist höher als in der Normalbevölkerung [28], zumal HCMV auch über Stunden z. B. auf einer Plastikoberfläche infektiös bleiben kann [27].

» Das behüllte Virus ist empfindlich gegen Seifen und Desinfektionsmittel

Da HCMV als behülltes Virus empfindlich gegen Seifen und Desinfektionsmittel ist, können Hygienemaßnahmen eine Ansteckung wirksam verhindern [10]. In einer randomisierten Studie in Kindertagesstätten hatten seronegative Schwangere nach standardisierter Hygieneaufklärung signifikant seltener eine Serokonversion als Mütter, die nicht aufgeklärt oder nicht schwanger waren (6 vs. 42%). Interessanterweise war in der Müttergruppe ohne Schwangerschaft trotz Aufklärung kein signifikanter Effekt zu sehen. Die Motivation zu hygienischem Verhalten schien einen relevanten Einfluss zu haben [2, 19]. In einer aktuellen prospektiven Studie an einer geburtshilflichen Poliklinik war die Serokonversion schwangerer Frauen nach Aufklärung und klaren Hygieneanweisungen ebenfalls signifikant niedriger als vor der Beratung (0,42 vs. 0,19%, [29]).

Die Wirksamkeit von befolgten Hygienemaßnahmen lässt sich auch daraus ableiten, dass die meisten Studien bei Mitarbeiterinnen von Kinderkliniken keine signifikant höheren Serokonversionsraten pro Jahr nachwies [5, 27].

Das Gesetz zum Schutz der erwerbstätigen Mutter (Mutterschutzgesetz) fordert, dass Schwangere keine Tätigkeiten verrichten dürfen, bei denen sie HCMV-exponiert sind. Bei strenger Auslegung wird ein Beschäftigungsverbot zur Expositionsprophylaxe ausgesprochen. Dies reduziert allerdings nicht die Infektionsquellen außerhalb der beruflichen Tätigkeit [27].

Hygienemaßnahmen (■ Tab. 2) sind wirksam. Es bleibt die Frage, wie man flächendeckend informieren und motivieren muss, damit diese Maßnahmen auch konsequent umgesetzt werden.

Passive Immunisierung

Beim HCMV-HIG handelt es sich um eine gepoolte Immunglobulinpräparation von Blutspendern mit hochtitrigen CMV-spezifischen IgG-Antikörpern [18]. Nach Einsatz in Einzelfällen mit Besserung der fetalen Befunde [32, 35, 37, 38] wurde HIG in einer ersten prospektiven, nichtplacebo-kontrollierten, nichtrandomisierten Studie pränatal in einer Präventions- und in einer Therapiegruppe angewendet. In Letzterer sollte die symptomatische CMV-Infektion des Neugeborenen verhindert werden. In der Präventionsgruppe (Primärinfektion der Mutter vor der 20. SSW ohne Fruchtwasseruntersuchung) waren 6 von 37 Neugeborenen mit HIG-Behandlung (16%) und 19 von 47 Neugeborenen ohne HIG-Behandlung (40%) symptomatisch erkrankt. In der Therapiegruppe – mit CMV-Nachweis in der Amnionflüssigkeit (AF) – waren es 1 der 31 behandelten Neugeborenen (3%) und 7 der 14 nichtbehandelten Neugeborenen (50%, [22]). Eine weitere Therapiestudie (AF war HCMV-positiv) verglich das Outcome nach einem Jahr von 2 Gruppen Neugeborener bei Primärinfektion der Mutter vor der 18. SSW; hierbei blieb die historisch frühere Gruppe ohne Behandlung, während die aktuellere Gruppe mit 200 U/kgKG HIG behandelt wurde. Ohne HIG-Therapie hatten 16 der 37 (43%) und mit HIG-Therapie 4 der 31

(13%) Neugeborenen ein beeinträchtigt Outcome [30]. In einer Fall-Kontroll-Studie wurden je 32 Kleinkinder mit Primärinfektion der Mutter und fetaler Transmission vor 21 SSW verglichen, die entweder einen Intelligenzquotienten (IQ) <70 hatten oder schwerhörig (Fallgruppe) oder gesund waren (Kontrollgruppe). In der Fallgruppe hatten 4 der 32 Mütter HIG erhalten, in der Kontrollgruppe dagegen 27 der 32 Mütter [23]. Alle Differenzen dieser 3 Publikationen waren zwar signifikant zugunsten des Einsatzes von HIG, jedoch nicht beweisend im Sinne evidenzbasierter Medizin, da keine Randomisierung vorlag [20, 36] und die Intervention (Dosierung, Applikationsweise) heterogen war.

► **Zum ersten Mal gibt es für den Fetus eine gut begründete Hypothese für eine präventive und kurative Intervention auch nach mütterlicher Infektion.**

Die erste randomisierte Studie ($n=122$) mit HIG zur Prävention einer kongenitalen CMV-Infektion wurde Ende 2011 abgeschlossen (Revello MG, ClinicalTrials.gov NCT 00881517); die Publikation steht noch aus. In einem aktuellen Editorial berichtete Adler [3] vorab erste Ergebnisse dieser Studie (ohne HIG-Behandlung 44% infizierte NG und mit HIG 30%; Differenz knapp nichtsignifikant) und fasste in einer Metaanalyse alle aktuell verfügbaren Daten zu Prävention und Therapie der fetalen Infektion dergestalt zusammen, dass sie im Sinne eines „best estimate“ für den HIG-Einsatz sprechen würden. Klärung werden erst 2 laufende, große, randomisierte Präventionsstudien in USA (ClinicalTrials.gov NCT01376778, Ende geplant Mai 2018) und Europa bringen [6]. Bis dahin ist der Einsatz von HIG weiter nur ein Heilversuch und muss individuell besprochen werden, oder – besser – sollte die Teilnahme an einer der oben genannten klinischen Studien empfohlen werden.

Aktive Immunisierung

Analog zur Rötelnimpfung, durch die die Rötelnembryofetopathie auf 0–3 Fälle/Jahr reduziert werden konnte, wäre eine aktive Impfung auch bei HCMV die ideale Prävention [41]. Im Jahr 2001 wurde der

Monatsschr Kinderheilkd 2012 · 160:1216–1220 DOI 10.1007/s00112-012-2728-z
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

R. Goelz · K. Hamprecht

Fetale Infektion mit dem humanen Zytomegalovirus. Strategien zu Prävention und Therapie

Zusammenfassung

Die fetale Infektion mit dem humanen Zytomegalovirus (HCMV) ist die häufigste kongenitale Infektion (in Deutschland ca. 0,2%). Ungefähr 12% der kongenitalen Infektionen sind symptomatisch, mit hohem Prozentsatz langfristiger erheblicher Beeinträchtigung. Bei asymptomatischen Infektionen entwickeln ca. 13% der Betroffenen eine Hörstörung. Mögliche Präventionsmaßnahmen umfassen derzeit: Hygiene und Expositionsvermeidung, passive und aktive Immunisierung sowie Virostatikgabe. Während bisher nur Hygienemaßnahmen als wirksam galten, mehren sich die Daten, HCMV-Hyperimmun-

globulin könne bei infizierten Schwangeren dazu beitragen, sowohl die fetale Infektion zu vermeiden als auch die klinische Manifestation beim Neugeborenen zu reduzieren. Es fehlen aber noch randomisierte Studien. Eine leistungsfähige Aktivimpfung ist derzeit nicht absehbar. Zu Valaciclovir gibt es nur wenige pharmakokinetische Daten.

Schlüsselwörter

Kongenitale Infektionen · Krankheitsübertragung, infektiös · Umweltexposition · Hygiene · Hyperimmunglobulin

Fetal infection with human cytomegalovirus. Strategies for prevention and therapy

Abstract

The prevalence of congenital human cytomegalovirus (HCMV) infection is the highest of all congenital infectious diseases and in Germany is approximately 0.2%. Of these congenital infections approximately 12% are symptomatic with a high percentage of long-term severe sequelae and 13% of asymptomatic infants develop hearing loss. For prevention four strategies are presented: hygiene, passive and active immunization and antiviral therapy. For a long time only hygienic intervention measures were considered to be effective but now there is increasing knowl-

edge about the use of HCMV hyperimmunglobulin for the prevention and therapy of fetal infections in HCMV-infected pregnant women; however, published randomized trials are lacking. A vaccine for active immunization will not be available in the foreseeable future. There are only limited pharmacokinetic data for valaciclovir.

Keywords

Congenital infections · Disease transmission, infectious · Environmental exposure · Hygiene · Hyperimmunglobulin

Entwicklung einer Vakzine in den USA höchste Priorität gegeben [27]. In den 1990er Jahren war mit der „Towne vaccine“ (einem attenuierten Lebendvirus vom Towne-Stamm) in 2 randomisierten Studien bei nierentransplantierten geimpften Patienten kein Infektionsschutz erreicht worden, sondern nur die Infektion lediglich weniger schwer verlaufen [25]. Bei seronegativen Müttern war die Infektionshäufigkeit durch ihr HCMV ausscheidendes Kind im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht niedriger (47 vs. 42%, [1]). In der aktuellsten randomisierten Impfstudie ($n=464$ Frauen) betrug die Effektivität der Impfung, bezogen auf die Zahl der HCMV-Infektionen/100 Personenjahre, 50% [24]. Der Impfstoff bestand aus einer Untereinheit des Hüllantigens Glykopro-

tein B mit MF 59 (Squalen-Wasser-Mischung) als Adjuvans. Dieses Ergebnis ist deutlich besser als das der früheren Studien und damit ein großer Fortschritt in der Impfstoffentwicklung. Allerdings: Mit Hygienemaßnahmen können mindestens gleiche Ergebnisse erzielt werden [2, 29].

Trotz mehr als 30-jähriger Forschung ist bisher kein Impfstoff zugelassen. Da zurzeit auch keine Phase-3-Studien gemeldet sind, wird es noch einige Jahre dauern, bis ein Impfstoff verfügbar sein wird.

Virostatika

Aktuell sind 2 Therapiestudien mit Valaciclovir bei fetaler HCMV-Infektion bei ClinicalTrials.gov gemeldet; eine davon

ist randomisiert (NCT 01651585, geplantes Ende 2014, und NCT 01037712, Ende 2013, Sponsor beider Studien: Assistance Publique – Hôpitaux de Paris). In einer Observationsstudie wurden mit der mütterlichen Einnahme von 8 g Valaciclovir/Tag, dem enteral besser bioverfügbaren Valinester des Aciclovirs, bei den Feten therapeutische Spiegel erreicht. Nebenwirkungen wurden nicht berichtet, und die Wirksamkeit war nicht Ziel der Studie [31]. Ganciclovir ist zwar Therapeutikum der Wahl gegen HCMV und wird auch bei symptomatischer kongenitaler HCMV-Infektion eingesetzt [33, 39], hat aber wegen seiner Teratogenität in der Schwangerschaft kaum Bedeutung [40]. Da zurzeit keine klinischen Studien vorliegen, ist die virostatische Therapie keine Option.

Fazit für die Praxis

- Die neuen Daten zu Prävention, Therapie und Epidemiologie der fetalen HCMV-Infektion eröffnen für Schwangere neben der Hygienepräventionsstrategie erstmals evtl. eine Interventionsoption mit **HIG nach HCMV-Primärinfektion**.
- Nach Abschluss noch laufender RCT und Klärung der **HIG-Dosis und -Applikation** könnte die Bürde dieser Erkrankung weiter reduziert werden.

Korrespondenzadresse

Dr. R. Goelz

Abteilung Neonatologie,
Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Calwerstr. 7, 72076 Tübingen
Rangmar.Goelz@med.uni-tuebingen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seinen Koautor an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Adler SP, Starr SE, Plotkin SA et al (1995) Immunity induced by primary human cytomegalovirus infection protects against secondary infection among women of childbearing age. *J Infect Dis* 171:26–32
2. Adler SP, Finney JW, Manganello AM et al (2004) Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr* 145:485–491
3. Adler SP (2012) Editorial commentary: primary maternal cytomegalovirus infection during pregnancy: do we have a treatment option? *Clin Infect Dis* 55:504–506
4. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S (2001) Secondary maternal cytomegalovirus infection – a significant cause of congenital disease. *Pediatrics* 107:1227–1228
5. Balfour CL, Balfour HH Jr (1986) Cytomegalovirus is not an occupational risk for nurses in renal transplant and neonatal units. Results of a prospective surveillance study. *JAMA* 256:1909–1914
6. Biotest AG: Interim analysis of the Cytotect(R) Phase III trial in congenital cytomegalovirus (CMV) infection shows clear indication of efficacy. http://www.biotest.de/www/en/pub/investor_relations/news/news-details.cfm?newsID=1025191
7. Bodéus M, Kabamba-Mukadi B, Zech F et al (2010) Human cytomegalovirus in utero transmission: follow-up of 524 maternal seroconversions. *J Clin Virol* 47:201–202
8. Boppa SB, Fowler KB, Britt WJ et al (1999) Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 104:55–60
9. Boppa SB, Rivera LB, Fowler KB et al (2001) Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 344:1366–1371
10. Cannon MJ, Davis KF (2005) Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health* 5:70
11. de Vries JJ, Vossen AC, Kroes AC et al (2011) Implementing neonatal screening for congenital cytomegalovirus: addressing the deafness of policy makers. *Rev Med Virol* 21:54–61
12. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS (2007) New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 17:355–363
13. Enders G, Daiminger A, Bäder U et al (2011) Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol* 52:244–246
14. Enders G, Daiminger A, Lindemann L et al (2012) Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in pregnant women, bone marrow donors and adolescents in Germany, 1996–2010. *Med Microbiol Immunol* 201:303–309
15. Fowler KB, Stagno S, Pass RF et al (1992) The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 326:663–667
16. Hallwachs-Baumann G (2011) Epidemiology. In: Hallwachs-Baumann G (Hrsg) *Congenital cytomegalovirus infection*. Springer, Wien, S 53–73
17. Hamprecht K, Abele H, Goelz R (2011) Tuebingen congenital CMV study: first epidemiological and diagnostic results. 13th International CMV/Beta-herpesviruses Workshop, Nürnberg, Deutschland
18. Hamprecht K, Jahn G (2007) *Humanes Cytomegalovirus und kongenitale Infektion*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 50:1379–1392
19. Harvey J, Dennis CL (2008) Hygiene interventions for prevention of cytomegalovirus infection among childbearing women: systematic review. *J Adv Nurs* 63:440–450
20. Johnson J, Anderson B, Pass RF (2012) Prevention of maternal and congenital cytomegalovirus infection. *Clin Obstet Gynecol* 55:521–530
21. Kennesson A, Cannon MJ (2007) Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 17:253–276
22. Nigro G, Adler SP, La Torre R et al (2005) Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 353:1350–1362
23. Nigro G, Adler SP, Parruti G et al (2012) 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* 205:215–227
24. Pass RF, Zhang C, Evans A et al (2009) Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 360:1191–1199
25. Plotkin SA, Smiley ML, Friedman HM et al (1984) Towne-vaccine-induced prevention of cytomegalovirus disease after renal transplants. *Lancet* 1:528–530
26. Ross SA, Arora N, Novak Z et al (2010) Cytomegalovirus reinfections in healthy seroimmune women. *J Infect Dis* 201:386–389
27. Stagno S, Britt W (2006) Cytomegalovirus infections. In: Remington JS, Klein JO (Hrsg) *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*, 6. Aufl. Elsevier Saunders, Philadelphia, S 739–781
28. Stelma FF, Smismans A, Goossens VJ et al (2009) Occupational risk of human cytomegalovirus and parvovirus B19 infection in female day care personnel in the Netherlands; a study based on seroprevalence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28:393–397
29. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG et al (2009) 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* 46(Suppl 4):49–53
30. Visentin S, Manara R, Milanese L et al (2012) Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age. *Clin Infect Dis* 55:497–503
31. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM et al (2007) Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 114:1113–1121
32. Kagan KO, Mylonas I, Enders M et al (2011) Intrauterine Zytomegalievirusinfektion. *Gynäkologie* 44:601–609
33. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ et al (2003) Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 143:16–25
34. Centers for Disease Control and Prevention (2010) CMV and congenital CMV: prevention. <http://www.cdc.gov/cmvp/prevention.html>
35. Matsuda H, Kawakami Y, Furuya K et al (2004) Intrauterine therapy for a cytomegalovirus-infected symptomatic fetus. *BJOG* 111:756–757
36. McCarthy FP, Giles ML, Rowlands S et al (2011) Antenatal interventions for preventing the transmission of cytomegalovirus (CMV) from the mother to fetus during pregnancy and adverse outcomes in the congenitally infected infant. *Cochrane Database Syst Rev*:CD008371
37. Negishi H, Yamada H, Hirayama E et al (1994) Intraparturine administration of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin to the cytomegalovirus-infected fetus. *J Perinatol* 18:466–469
38. Nigro G, La Torre R, Anceschi MM et al (1999) Hyperimmunoglobulin therapy for a twin fetus with cytomegalovirus infection and growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 180:1222–1226
39. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ et al (2009) Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 46(Suppl 4):22–26
40. Puliyaanda DP, Silverman NS, Lehman D et al (2005) Successful use of oral ganciclovir for the treatment of intrauterine cytomegalovirus infection in a renal allograft recipient. *Transpl Infect Dis* 7:71–74
41. Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (2010) *Impfung gegen Röteln*. *Epidemiol Bull* 32:322–325