

ÜBERSICHTSARBEIT

Zytomegalievirus-Primärinfektion in der Schwangerschaft

Horst Buxmann, Klaus Hamprecht, Matthias Meyer-Wittkopf, Klaus Friese

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: In 0,5–4 % der Schwangerschaften durchläuft die werdende Mutter eine Primärinfektion mit dem humanen Zytomegalievirus (HCMV). Eine fetale HCMV-Infektion im ersten oder zweiten Trimenon kann zu komplexen postenzephalitischen Beeinträchtigungen des kindlichen Gehirns mit der Folge von statomotorischer sowie mentaler Retardierung, zerebraler Lähmung, Epilepsie, Netzhautdefekten und progredientem Hörverlusten führen.

Methode: Die Arbeit basiert auf einer selektiven Literaturrecherche in PubMed mit den Suchbegriffen „cytomegalovirus and pregnancy“ oder „congenital cytomegalovirus“ im Zeitraum von Januar 2000 bis Oktober 2016.

Ergebnisse: Etwa 85–90 % aller HCMV-infizierten Neugeborenen sind bei Geburt asymptomatisch. Die wesentlichsten Langzeitfolgen sind Hörstörungen, die sich bei etwa 8–15 % dieser Kinder entwickeln. Hygienemaßnahmen können das Risiko einer HCMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft um 50–85 % senken. In einer ersten randomisierten kontrollierten Studie (RCT) zur passiven Immunisierung mit einem HCMV-spezifischen Hyperimmunglobulinpräparat (HIG) fand sich ein tendenziell geringeres Risiko einer kongenitalen Übertragung des Virus (Verum: 30 %, Placebo: 44 %; $p = 0,13$). In der nichtrandomisierten Initialstudie zeigte sich hingegen ein deutlicherer Effekt von HIG (16 % versus 40 %; $p = 0,02$). Im RCT wurden unter HIG häufiger fetale Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit (13 % versus 2 %; $p = 0,06$) festgestellt. Eine weitere Therapieoption ohne Zulassung besteht in der Gabe von Valaciclovir.

Schlussfolgerung: Eine Beratung hinsichtlich hygienischer Maßnahmen kann bei derzeit fehlender Verfügbarkeit einer aktiven Vakzinierung den größten Beitrag zur Prävention kongenitaler HCMV-Infektionen leisten. Darüber hinaus wird in der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) die Bestimmung des HCMV-Serostatus empfohlen. Weitere randomisierte Studien sowohl mit HIG als auch mit Valaciclovir sind zwingend erforderlich, um Optionen zur Prävention und Therapie der kongenitalen HCMV-Infektion zu evaluieren.

► Zitierweise

Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-Wittkopf M, Friese K: Primary human cytomegalovirus (HCMV) infection in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 45–52. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0045

Pathologen entdeckten erstmals im 19. Jahrhundert vergrößerte Zellen mit intranukleären sowie zytoplasmatischen Einschlüssen (Eulenaugenzellen) in Speicheldrüsen, Lungen, Nieren und Lebern von totgeborenen Föten. Das humane Zytomegalievirus (HCMV), nach neuerer Nomenklatur auch humanes Herpesvirus-5 (HHV-5), ist ein doppelsträngiges, behülltes DNA-Virus aus der Familie der Herpesviridae.

Methode

Die Arbeit basiert auf einer selektiven Literaturrecherche. Als Datenbasis wurde PubMed mit den Suchbegriffen „cytomegalovirus and pregnancy“ oder „congenital cytomegalovirus“ im Zeitraum vom 1. 1. 2000 bis 1. 10. 2016 verwendet. Folgende Literaturstellen gehen darüber hinaus: 30, e1, e2, e10–e13, e18, e21, e28. Fallberichte wurde nicht eingeschlossen.

Natürliche Übertragungswege

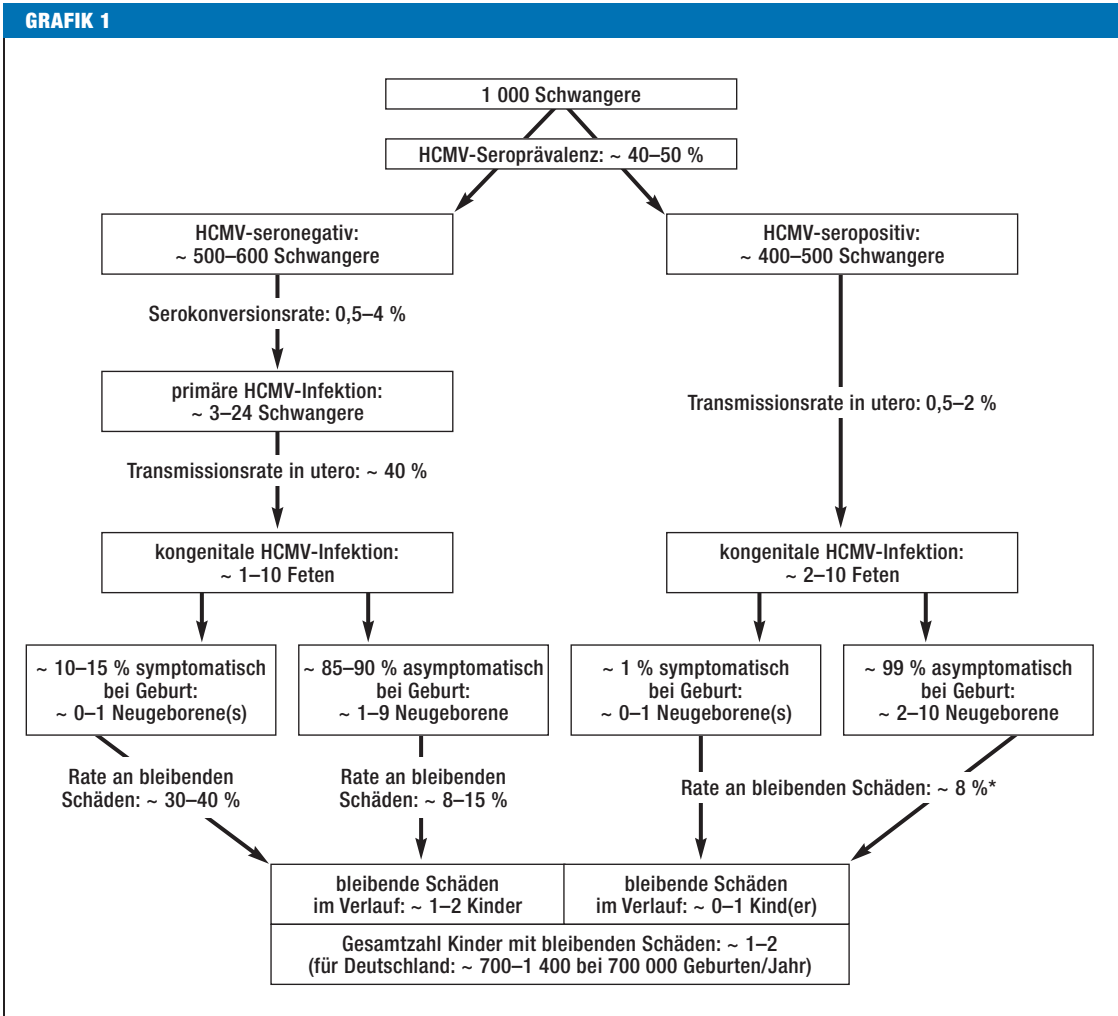
HCMV wird durch Schmierinfektion, also direkten Kontakt von Schleimhäuten mit infektiösen Körperflüssigkeiten wie Nasensekret, Speichel, Tränenflüssigkeit, Harn, Genitalsekreten oder Muttermilch übertragen (1). Nach der Infektion repliziert das Virus zunächst in Epithelzellen der Eintrittspforte und breitet sich danach auf hämatogenem Weg in eine Vielzahl von Organen und Zelltypen einschließlich den Zytotrophoblastzellen der Plazenta aus (1). Nach der akuten virämischen Phase, die bei nur 5–20 % der immunkompetenten Personen von unspezifischen grippeähnlichen Allgemeinsymptomen begleitet ist, persistiert HCMV lebenslanglich im Infizierten. Das Virusgenom kann in Stammzellen („cluster of differentiation“ [CD]34+), myeloischen Vorläuferzellen und Monozyten nachgewiesen werden. Reaktiviert werden kann das Virus mit Genomnachweis aus terminal differenzierten Makrophagen und dendritischen Zellen unter transientem Verlust der CD8-T-Zellkontrolle. Lymphozytenprogenitorzellen, T- und B-Zellen sowie venöse Endothelzellen tragen kein HCMV-Genom (e1). Jüngst wurde der zelluläre Rezeptor für das HCMV gHgLgO-Glykoproteinotrimer auf Fibroblasten und Epithelzellen entdeckt (e2). Trotz eines intakten adaptiven Immunsystems scheiden vor allem gestillte und kongenital infizierte Kleinkinder häufig jahrelang asymptomatisch Viren über Speichel, Tränenflüssigkeit und Urin aus (1).

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Neonatologie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main: Dr. med. Buxmann

Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten, Universitätsklinikum Tübingen: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Hamprecht

Frauenklinik des Gesundheitszentrums Mathias-Spital, Rheine: Prof. Dr. med. Meyer-Wittkopf

Em. Direktor der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Innenstadt und Campus Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität, München: em. Prof. Dr. med. Friese



Studienbasierte Hochrechnungen zur Epidemiologie der kongenitalen Infektion mit dem humanen Zytomegalievirus (HCMV) in Populationen mit hoher und niedriger Seroprävalenz in absoluten Zahlen (2, 3, 7, e3-e5, e8, e10, e11). Die Begrifflichkeit „bleibende Schäden“ schließt eine nur apparativ erfassbare Symptomatik, zum Beispiel subklinisches Hördefizit, und kognitive Spätfolgen mit ein.

* Rate an Schädigungen im Alter von zwei Jahren (e5)

Epidemiologie der kongenitalen Infektion mit dem humanen Zytomegalievirus

Die globale Seroprävalenz für HCMV beträgt in Abhängigkeit von Lebensstil, Art der Kinderbetreuung und Hygienestandard 40–60 % für westliche Industrienationen sowie 80–100 % für ressourcenarme rurale Gebiete und Entwicklungsländer (2, e3–e5). In Deutschland mit niedriger Seroprävalenz (< 50–70 %), spielt die HCMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft eine größere epidemiologische Rolle bei der kongenitalen HCMV-Infektion als die HCMV-Nicht-Primärinfektion, die in Populationen mit hoher Seroprävalenz von vorrangiger Bedeutung ist (3, e4). Da die HCMV-Primärinfektion bei Immungesunden nur selten mononukleoseartige und unspezifische Symptome auslöst, hat es trotz seiner weltweiten Verbreitung einen geringen Bekanntheitsgrad bei Frauen (e6). In dieser Harmlosigkeit liegt gleichzeitig die Gefährlichkeit von HCMV-Infektionen in der Schwangerschaft: Infiziert sich eine Frau erstmals

kurz vor oder während einer Schwangerschaft (0,5–4 % der Schwangeren) (2, 3, e3, e5), besteht eine unmittelbare Gefahr der diaplazentaren Übertragung auf das Ungeborene. Die materno-fetale Transmissionsrate von HCMV steigt mit zunehmendem Gestationsalter an. Die durchschnittlichen Transmissionsraten liegen bei circa 9 % für eine HCMV-Primärinfektion innerhalb von drei bis zwölf Wochen vor der Konzeption (4), 31 % für eine Infektion innerhalb von je drei Wochen vor und nach der Konzeption (4), 30 % für eine Infektion im ersten, 38 % im zweiten und 72 % im dritten Trimenon (5). Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Schwangere bereits vor der Konzeption HCMV-seropositiv ist, korreliert negativ mit ihrem sozioökonomischen Status und beträgt 92 %, respektive 47 % und 34 % für Frauen mit niederem, mittlerem oder hohem sozioökonomischen Status (e7). Bei deutschen Kindern steigt die HCMV-Seroprävalenz unabhängig vom sozioökonomischen Status von 22 % mit 1–2 Jahren auf 32 % mit 14–17 Jahren an (6). Prä-

konzeptionell HCMV-Immunglobulin(Ig)G-seropositive Schwangere haben ein niedrigeres Transmissionsrisiko von etwa 0,5–2 % (e4, e5, e8) und ihre infizierten Neugeborenen sind seltener symptomatisch (e5, e9). Jedoch ist die genaue Transmissionsrate bei rekurrenter maternaler HCMV-Infektion aufgrund fehlender prospektiver Epidemiologiestudien nicht bekannt (3). Insgesamt sind in industrialisierten Nationen etwa 0,4–1,2 % der Lebendgeburten von der kongenitalen HCMV-Infektion betroffen, vorwiegend als Folge von primären, aber auch von nichtprimären Infektionen der Schwangeren (*Grafik 1*) (2, 3, 7, e3–e5, e8, e10, e11). In Deutschland übertrifft die kongenitale HCMV-Infektion mit ihrer mutmaßlichen Inzidenz von rund 0,2–0,5 % der Lebendgeburten (e10, e11) andere kongenitale Syndrome wie das Down-Syndrom oder Neuralrohrdefekte mit je 0,1–0,2 % der Lebendgeburten (e12, e13), die jedoch medial weitaus häufiger thematisiert werden. Bis zu einem Fünftel (17–20 % [7, e5]) der HCMV-infizierten Neugeborenen erleiden neurologische Spätfolgen, zum Beispiel kognitive, motorische oder Sprachentwicklungsverzögerungen als Folge von Hörstörungen (12,6 % [8]), die zum Teil erst bei Schuleintritt offenbar werden (2, 7).

Klinik der kongenitalen Infektion mit dem humanen Zytomegalievirus

Das klinische Spektrum der kongenitalen HCMV-Infektion ist vielfältig und reicht von einer asymptomatischen Infektion (~ 85–90 % [e4]) bis hin zu Hydrops fetalis, Abort oder postnatalem Versterben (~ 0,5 % [7, e4]). Die zwischen diesen Endpunkten liegende klinische Symptomatik umfasst das Spektrum einer subklinischen sensorineuralen Beeinträchtigung über eine Wachstums-, mentale sowie motorische Retardierung bis hin zu Schädigung des zentralen Nervensystems (Mikrozephalie) einschließlich Innenohr und Retina, Knochenmark und innerer Organe (Hepatitis, Pneumonie, Enteritis) (*Kasten 1*) (9). Aussagen zur genauen Häufigkeit von leicht und schwer symptomatisch HCMV-infizierten Neugeborenen sind in Ermangelung klarer Definitionen dieser Entitäten nicht möglich. Der Schweregrad der kindlichen Gesundheitsstörung ist bei perikonzeptionellem maternalem Erwerb der Primärinfektion am größten und nimmt mit dem Gestationsalter ab (5, 12, 13). Im Ultraschall oder in der Magnetresonanztomographie (MRT) kann das fetale Gehirn bei HCMV-Infektion abhängig vom Gestationsalter charakteristische Veränderungen zeigen. Bei Infektion im ersten Trimenon kommt es häufig (16–49 % [14]) zu einer postenzephalitischen Atrophie des sich entwickelnden Gehirns, komplexen Fehlbildungen der Hirnwindungen und Mikrozephalie (*eAbbildung 1*). Die Schäden am Zentralnervensystem entstehen durch den zytopathischen Effekt von HCMV auf Stammzellen des Neuroepitheliums und durch die lokale Immunreaktion (14). Andere mögliche sonographische Anomalien bei infizierten Feten inkludieren Hepatomegalie, Aszites, Pleura- und Perikarderguss, hyperechogenen Darm (*eAbbildung 2*), Oligo- oder Polyhydramnion sowie eine diagnostisch relevante Verdickung der Plazenta (15, 16). Durch infekti-

KASTEN 1

Klinische Symptome und pathologische Laborwerte*

- **klinische Symptome**
 - lentikulo-striatale Vaskulopathie (71–88 %)
 - Petechien (41–76 %)
 - Ikterus (67 %)
 - Mikrozephalie (30–53 %)
 - Wachstumsretardierung (36–50 %)
 - Hörstörungen (26–42 %)
 - Chorioretinitis (4–20 %)
 - zerebrale Krampfanfälle
 - Migrationsstörungen des Zentralnervensystems
 - „blue-berry muffin spots“
 - Pneumonie
 - Enteritis

- **pathologische Laborwerte**
 - konjugierte Hyperbilirubinämie (81 %)
 - Aspartataminotransferase erhöht (76 %)
 - Thrombozytopenie (77–81 %)

* von Neugeborenen mit symptomatischer kongenitaler Infektion mit dem humanen Zytomegalievirus (HCMV) nach Häufigkeit sortiert (10, 11, e14–e16)

onsbedingte Schädigung der Grenzfläche zwischen Dezidua und Plazenta entsteht eine lokale Hypoxie, die über Dysregulation von Wachstumsfaktoren eine Hyperproliferation von Gefäßen und eine Störung der Zottenarchitektur induziert (16). Es wird vermutet, dass die im fetalen Gehirn gefundenen zystischen Infarkte und postinflammatorischen periventrikulären Gliosen inklusive Kalkeinlagerungen speziell durch die virale Plazentitis mitverursacht werden (17).

Bei Geburt können kongenital infizierte Neugeborene Symptome der floriden viralen Infektion aufweisen. Blutbildveränderungen wie Lymphozytose, Neutropenie, Thrombopenie, Anämie, Petechien (*Abbildung, Kasten 1*), Hepatitis mit Transaminasenerhöhung und/oder direkter Hyperbilirubinämie, diffuse pneumonische Infiltrate, Augenhintergrundveränderungen (Retinitis) und Hörstörungen (18) sind wegweisend für die Diagnose. Typisch ist die zum Teil progrediente Innenohrschwerhörigkeit, die häufigste nichtgenetische Ursache von Hörstörungen (19). Die progrediente Natur des Hördefizits wird mit einem chronisch produktiven Virusbefall des Labyrinths erklärt (e17, e18).

Im Gegensatz zur symptomatischen HCMV-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 im Jahr vor Schuleintritt eines Kindes diagnostiziert werden (~ 3 % [7, 20, e18]). Neuere



Abbildung: Petechien bei einem intensivpflichtigen Neugeborenen, das an einer angeborenen Infektion mit dem humanen Zytomegalievirus leidet.

KASTEN 2

Empfehlungen zur Expositionsprophylaxe gegen das humane Zytomegalievirus in der Schwangerschaft (20, e11, e21)

- **Beachte**
 - Kinder auf Stirn und Wange küssen, Umarmungen
 - häufiges gründliches Händewaschen mit Wasser und normaler Seife, besonders
 - nach Windelwechsel
 - nach Fütterung oder Baden eines Kindes
 - nach Abwischen von Nasensekret, Tränen oder Speichel
 - nach Berührung von Spielsachen
- **Vermeide**
 - Kinder auf den Mund küssen
 - Schnuller in den Mund nehmen
 - von einem Löffel oder Fläschchen eines Kindes kosten
 - Reste einer Kindermahlzeit essen
 - gemeinsamer Gebrauch von Zahnbürsten, Essgeschirr, Besteck, Handtüchern
 - mit Speichel, Tränen oder Urin benetzte Gegenständen oder Textilien ohne Handschuhe berühren oder reinigen (Vorsicht auch beim Ausziehen der Handschuhe!)
 - ungeschützter Sexualverkehr mit humanem Zytomegalievirus(HCMV)-seropositiven Partner

Daten aus Ländern mit hoher HCMV-Prävalenz deuten auf Hörstörungen als wesentliche Langzeitfolge bei Kindern (in circa 10/1 000 Fällen) mit kongenitaler HCMV-Infektion infolge rekurrenter HCMV-Infektion bei Schwangeren hin (e4).

Schutz für werdende Mütter

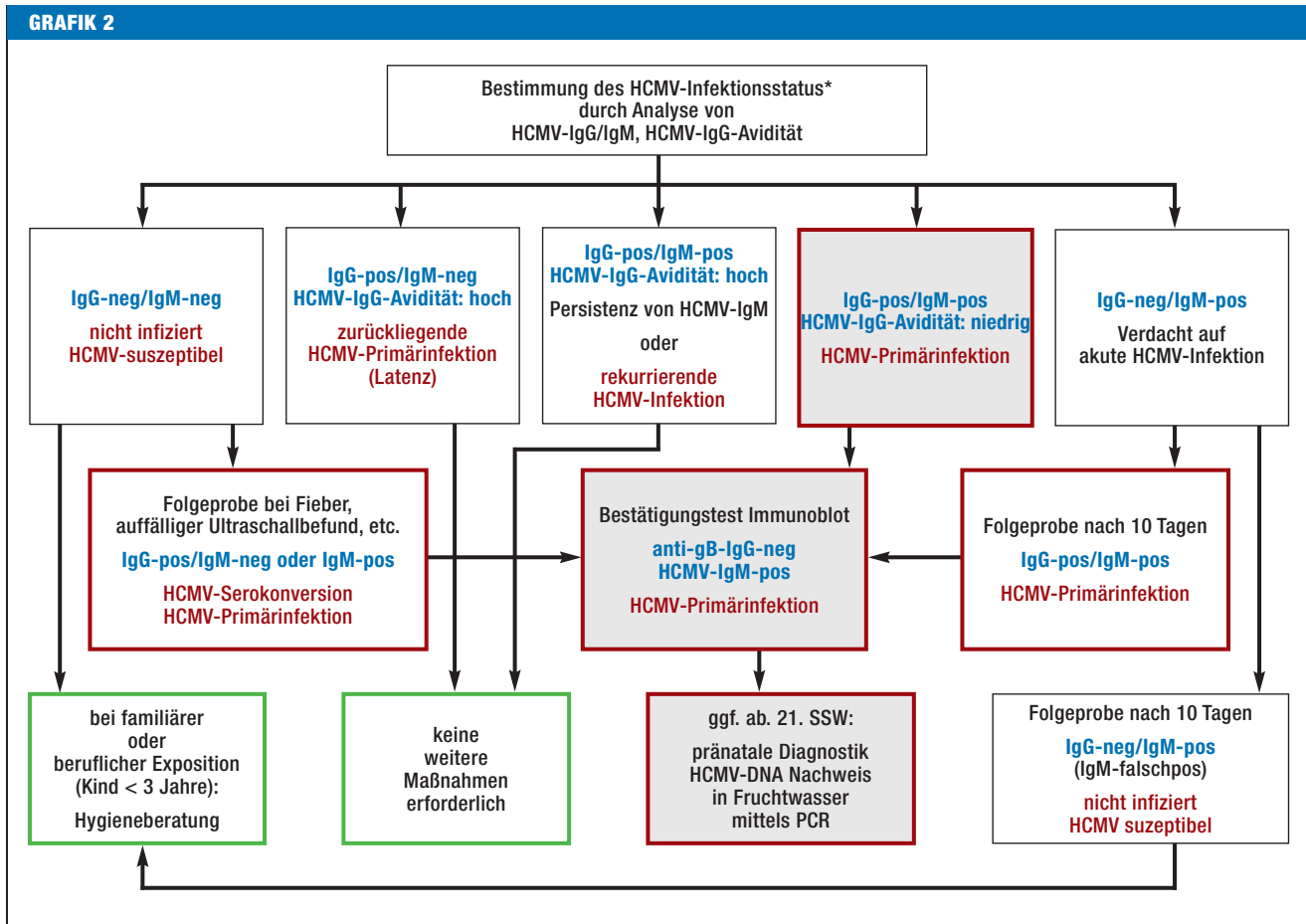
Die epidemiologischen Daten und die teilweise gravierenden Folgen der kongenitalen HCMV-Infektion stehen in direktem Gegensatz zur Aufmerksamkeit, die HCMV in der Schwangerenvorsorge und -aufklärung zuteilwird (e6, e19). Der Wert eines HCMV-Screenings im Rahmen des Schwangerenvorsorgeprogramms wird weltweit diskutiert (e20). Die Kontroverse über ein universelles HCMV-Screening ergibt sich aus dem Mangel einer aktiven Vakzinierungsoption sowie den zum gegenwärtigen Zeitpunkt fehlenden ausreichend evidenzbasierten Therapieoptionen. Die 2014 publizierte S2K-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Diagnostik von Virusinfektionen in der Schwangerschaft (e11) empfiehlt eine HCMV-IgG-Bestimmung bei Feststellung der Schwangerschaft (individuelle Gesundheitsleistung [IGeL]) sowie bei beruflicher oder privater Virusexposition im Umgang mit Kleinkindern bis zum dritten Lebensjahr. Insbesondere HCMV-IgG-negative Schwangere profitieren von einer Hygieneberatung (Kasten 2), die zur HCMV-Expositionsprophylaxe nachweislich signifikant präventiv wirkt (21, 22). In einer französischen Klinik wurde mit Hilfe dieser Hygieneberatung eine Halbierung der Serokonversionsrate während der Schwangerschaft von 0,4 % auf 0,2 % erzielt (21). Ein besonders hohes Risiko für eine Primärinfektion tragen Mütter von asymptomatisch HCMV ausscheidenden Kindern (bis 24 % Serokonversionen pro Jahr [23]). In einer aktuellen kontrollierten HCMV-Präventionsstudie zur Hygieneberatung bei Schwangeren, die mindestens ein Kleinkind betreuten, wurden in Italien die französischen Ergebnisse mit einer Reduktion der Serokonversionsrate von 7,6 % auf 1,2 % übertroffen (22).

Angesichts der erfolgreichen Senkung der Inzidenz der Rötelnembryopathie nach Einführung des aktiven Rötelnimpfstoffes (e22) wird der Entwicklung eines aktiven HCMV-Impfstoffes sehr hohe Priorität eingeräumt (24). HCMV-Stämme weisen jedoch eine so große molekulargenetische Diversität auf, dass alle bisherigen intensiven Bemühungen auf diesem Gebiet nur eine restriktierte Effizienz hatten (24, e23–e25).

Diagnostik und Therapie der kongenitalen Infektion mit dem humanen Zytomegalievirus

Pränatale Diagnostik

Die HCMV-Primärinfektion einer Schwangeren und ihres Feten verläuft zu rund 80 % asymptomatisch (13, e5, e26). Ein auffälliger pränataler Ultraschallbefund, zum Beispiel eine Mikrozephalie des Feten oder die Geburt eines Kindes mit typischer Symptomatik, sollte zu einer HCMV-Diagnostik führen. Die aktuelle AWMF-Leitlinie (e11) empfiehlt, eine Serum-Rückstellprobe zu Schwangerschaftsbeginn zu gewinnen und diese anschließend für zwei Jahre zu lagern. Dadurch kann bei initial HCMV-IgG-seronegativen Schwangeren eine HCMV-IgG-Serokonversion diagnostiziert werden. Die AWMF-Leitlinie zu Virusinfektionen in der Schwangerschaft (e11) enthält hierzu einen ausführlichen diagnostischen Algorithmus (Grafik 2). Bei fehlender Serum-Rückstellprobe kann durch Bestimmung der HCMV-spezifischen IgG-Avidität zwischen einer akuten



Vorgehensweise der Labordiagnostik (aus [e11]; Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e. V. und der Gesellschaft für Virologie e. V.) zur Abklärung des humanen Zytomegalievirus(HCMV)-Infektionsstatus bei Schwangeren mit Verdacht auf HCMV-Primärinfektion, kombiniert mit möglichen Maßnahmen.

Blaue Schrift: Ergebniskonstellation; rote Schrift: Interpretation; grüne Umrandung: Maßnahmen; rote Umrandung: weitere Abklärung erforderlich; grauer Hintergrund: klassische Befundkonstellation einer HCMV-Primärinfektion

* Hinweis: Die Erhebung des HCMV-Serostatus zu Schwangerschaftsbeginn (HCMV-Screening) erfolgt, indem ausschließlich das HCMV-Immunglobulin(IgG) bestimmt wird. Weitere Details finden sich in der S2K-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen (e11).

DNA, Desoxyribonukleinsäure; falschpos, falschpositiv; neg, negativ; PCR; Polymerase-Kettenreaktion; pos, positiv; SSW, Schwangerschaftswoche

Primärinfektion (niedriger Aviditätsindex) und einer mehr als drei Monate zurückliegenden Infektion (hoher Aviditätsindex) unterschieden werden (25). Der Zeitraum von HCMV-Primärinfektion über Serokonversion bis zur Transmission mit Virusnachweis im Fruchtwasser aufgrund renaler Virusausscheidung durch den infizierten Fetus oder im Fetalblut wird mit vier bis acht Wochen angegeben (9, 26).

Postnatale Diagnostik

Beim Neugeborenen eignen sich Urin, Speichel und eingeschränkt auch Blut als Proben für den direkten Routine-Virusnachweis (Polymerase-Kettenreaktion [PCR], Kurzzeitkultur), der innerhalb der ersten zwei Lebenswochen durchgeführt werden sollte (e11). Bei virologisch bestätigter kongenitaler HCMV-Infektion sollten neben einer Initialdiagnostik zur Detektion der in *Kasten 1* genannten möglichen Symptome auch regelmäßige Unter-

suchungen des kindlichen Gehörs, der altersgemäßen kognitiven Fähigkeiten und des Augenhintergrundes zur frühen Identifizierung möglicher Spätschäden erfolgen (20, 27, 28). Manche Autoren beschrieben eine Korrelation zwischen der Zahl der Viruslast in Blut oder Urin des Un- oder Neugeborenen und den neurologischen Spätschäden (26, 29, e27).

Pränatale Therapieoptionen

In Europa steht ein HCMV-spezifisches Hyperimmunglobulin-Präparat (HCMV-HIG) zur Verfügung, dessen neutralisierende HCMV-IgG-Antikörper den Eintritt freier Virionen in Zielzellen blockieren und die Virusphagozytose steigern können (30, e28). Die HCMV-HIG-Therapie wurde in meist nichtrandomisierten Studien auf ihre Wirksamkeit in der Prävention und Behandlung einer diaplazentaren HCMV-Transmission beziehungsweise

TABELLE

Studien mit Kontrollgruppe zur Prophylaxe der materno-fetalen Transmission des humanen Zytomegalievirus oder zur Verhinderung einer symptomatischen kongenitalen Infektion mit dem humanen Zytomegalievirus beziehungsweise deren Folgeschäden

| Autor/Jahr (Quelle) | Design | N | IV-Dosis (PEIU/kg) ¹ | Nachverfolgt (Jahre ab Geburt) | Endpunkt | Ergebnisse | |
|----------------------------|---|-----------------|-------------------------------------|--------------------------------|--|---|--|
| | | | | | | HCMV/HIG | Kontrollgruppe |
| Revello, et al. 2014 (31) | prospektiv, randomisiert, doppelblind (RCT) | 123 | 100 q4w 3–6 Dosen | 0 | Anteil der infizierten Feten/Kinder | 18/61 (30 %), p = 0,13 3/10 symptomatisch 8 Aborte ² | 27/62 (44 %) 4/17 symptomatisch 11 Aborte ² |
| Nigro, et al. 2005 (32) | prospektiv, nichtrandomisiert | 84 | 100 q4w 2–7 Dosen | 2 | Anteil der infizierten Lebendgeburten | 6/37 (16 %), p = 0,02 0 symptomatisch ³ | 19/47 (40 %) 3 symptomatisch ³ |
| Nigro, et al. 2005 (32) | prospektiv, nichtrandomisiert | 45 | 200 q2–6w 1–3 Dosen ⁴ | 2 | Anteil der Kinder mit symptomat. Infektion | 1/31 (3 %) ⁵ , p < 0,001 | 7/14 (50 %) ⁵ |
| Nigro, et al. 2012 (34) | retrospektiv | 64 | 200 q2–4w 1–4 Dosen | 1–5 | Anteil der Kinder mit Folgeschäden | 4/32 (13 %) ⁵ , p < 0,001 | 27/32 (85 %) ⁵ |
| Nigro, et al. 2012 (35) | prospektiv, nichtrandomisiert | 16 ⁶ | 200 q4w 1–3 Dosen | 2–8 | Anteil der Kinder mit Folgeschäden | 1/9 (11 %) ⁵ , p < 0,001 | 8/8 (100 %) ⁵ inklusive 1 Totgeburt |
| Visenlin, et al. 2012 (36) | prospektiv, nichtrandomisiert | 68 | 200 1 Dosis | 1 | Anteil der Kinder mit Folgeschäden | 4/31 (13 %), p < 0,01 | 16/37 (43 %) |

HCMV, humanes Zytomegalievirus; HIG, Hyperimmunglobulinpräparat; IV, intravenös; q4w, alle 4 Wochen; N, Zahl der schwangeren Teilnehmerinnen mit Primärinfektion; PEIU, Einheiten basierend auf dem Referenzstandard des Paul-Ehrlich-Instituts; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; symptomat., symptomatisch

¹ Einheiten basierend auf dem Referenzstandard des Paul-Ehrlich-Instituts; ² Bei 18-maligem Nachweis von HCMV im Fruchtwasser wurden wahrscheinlich insgesamt 18 Aborte induziert; ³ Symptomatik inklusive neurologischer Spätschäden; ein weiterer spontaner Abort erfolgte in der Kontrollgruppe; ⁴ Bei neun Frauen wurden zusätzlich zu jeder intravenösen Dosis 400 PEIU in die Amnionhöhle oder Nabelschnur injiziert; acht der neun Kinder dieser Frauen waren bei der Geburt und in der Nachbeobachtungsperiode asymptomatisch; ⁵ In diesen Studien wurde eine Rückbildung von fetalen sonographischen Anomalien und ein Aufholen des Wachstums beobachtet (insgesamt in 30 von 38 Feten in den HCMV-HIG-Gruppen und in acht von 32 Feten in den Kontrollgruppen); ⁶ Darunter drei Frauen mit HCMV-Reaktivierung oder -Reinfektion (eine in der Behandlungsgruppe – normale Kindesentwicklung, zwei in der Kontrollgruppe – beide Kinder symptomatisch) und zwei Frauen mit Zwillingsgeburten.

fetaler Schäden geprüft. Die bislang einzige randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zur Prophylaxe der materno-fetalen HCMV-Transmission von Revello et al. (31) ergab keine signifikante Reduktion der kongenitalen HCMV-Transmissionsfälle (44 % Placebogruppe versus 30 % Verumgruppe; p = 0,13). Hierin unterscheidet sich diese Studie von den initialen Untersuchungen der nicht-randomisierten Studie von Nigro et al. (32). Eine kombinierte Studienauswertung von Revello et al. (31) und Nigro et al. (32) zeigt nach Rawlinson et al. (e29) in Forest-plots einen Trend Richtung Wirksamkeit. In einem systematischen Review zur Effizienz der HIG-Prophylaxe in der Schwangerschaft (n = 583) wurde bei allen untersuchten Studien eine Reduktion der HCMV-Transmissionsrate und der klinischen Symptomatik der infizierten Neugeborenen beobachtet, ohne statistische Signifikanz zu erreichen (33) (Tabelle).

Im Hinblick auf unerwünschte Medikamentenwirkungen fand sich im RCT von Revello et al. (31) eine Tendenz zu gehäufte Frühgeburtlichkeit und fetaler Wachstumsretardierung in der Verumgruppe (13 % versus 2 % in der Placebogruppe; p = 0,06), was im Gegensatz zu den Ergebnissen der nichtkontrollierten Studie von Nigro et al. (37) steht. Hier wurde ein höheres Geburtsgewicht und eine längere Schwangerschaftsdauer nach wiederholter HCMV-HIG-Gabe beobachtet. Geburtsdefekte oder Symptome bei Geburt werden bei Revello et al. (31) mit 13/48 (27,1 % in der Verumgruppe) und 9/47 (19,2 % in der Placebogruppe) angegeben. Die Aussagekraft dieses sekundären Zielparameters ist sehr eingeschränkt, da Feten mit HCMV-Nachweis im Rahmen der Amniozentese nicht ausgewertet wurden. Diese Schwangerschaften wurden offensichtlich vorzeitig beendet (Verumgruppe n = 8; Placebogruppe n = 10), wobei detaillierte Angaben fehlen (31).

Eine weitere pränatale Therapieoption außerhalb der Zulassung ist die orale Gabe von Valaciclovir an Schwangere mit moderat-symptomatisch HCMV-infizierten Feten. Eine kürzlich veröffentlichte, nichtrandomisierte und nichtkontrollierte Studie (38) zeigte ein besseres Outcome der Neugeborenen von Hochdosis-Valaciclovir-behandelten Müttern (82 % asymptomatisch HCMV-infizierte Neugeborene) im Vergleich zur unbehandelten historischen Kontrollgruppe (43 % asymptomatisch HCMV-infizierte Neugeborene). Schwangere von schwer symptomatisch HCMV-infizierten Feten wurden aus der Studie ausgeschlossen, was die Bewertung dieser Ergebnisse erschwert. Als unerwünschte Medikamentenwirkung wird von transienten Kopfschmerzen (2/41; 4,81 %) und einem klinisch nichtrelevanten (< 40 IU/L) Transaminasenanstieg berichtet (38).

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 HCMV 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 (10). Zusätzlich wurden im RCT 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; $p = 0,007$) (39). Allerdings traten auch in der Verumgruppe sowohl Hörstörungen nach zwölf Monaten (21 % [10]) als auch Entwicklungsverzögerungen der Säuglinge auf (39). 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 %; $p = 0,001$ [40, e30]). In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie zur VGCV-Therapie von Neugeborenen mit symptomatischer HCMV-Infektion (11) zeigte sich, dass die Langzeitkohorte (sechs Monate) im Vergleich zur Kohorte nach sechswöchiger Therapie beim primären Zielkriterium Hörvermögen nach sechs Monaten kein besseres Ergebnis aufwies. Bei den sekundären Zielkriterien Hörvermögen nach 24 Monaten (Normakusis oder Hörverbesserung: 78 % versus 63 %; $p = 0,04$) und bei den Items zur Sprachkomponente (85 versus 73; $p = 0,004$) sowie rezeptiven Kommunikationskomponente (7,3 versus 5,2; $p = 0,003$) der entwicklungsneurologischen Untersuchung mittels Bayley III Test im Alter von 24 Monaten erzielten die Studienteilnehmer der sechsmoatigen Therapiegruppe signifikant bessere Scores als die Kinder des Kontrollarms mit nur sechs Wochen VGCV-Therapie. Während der ersten sechs Wochen traten im Vergleich zur Vorstudie mit GCV (10) statt bei 63 % nur bei 20 % der mit VGCV behandelten Neugeborenen Neutropenien auf. Da beide Substanzen für diese Indikation nicht zugelassen und myelotoxisch sind, muss die Entscheidung für oder gegen ihren Einsatz individuell getroffen werden. Für die symptomatische Behandlung von schwerwiegenden Spätfolgen der kongenitalen HCMV-Infektion kommen Verfahren der Neurorehabilitation und die Versorgung mit Hörgeräten oder Cochleaimplantaten infrage (e31). Ein systematischer Review zu Hörstörungen von kongenital HCMV-infizierten Kindern empfiehlt bis mindestens zum sechsten Lebensjahr ein Hörscreening durchzuführen (8). Die Identifikation von infizierten Neugeborenen für eine antivirale Therapie könnte durch ein systematisches postnatales HCMV-Screening erfolgen (8, e32).

Fazit für die Praxis

Die pränatale Gefährdung durch HCMV ist trotz relativ hoher Prävalenz nur wenigen Schwangeren bekannt (e33, e6). Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, empfehlen die AWMF-Leitlinien, den HCMV-IgG-Serostatus zu untersuchen (e11). Dadurch wird eine individualisierte Risikobewertung und -abwehr ermöglicht. Die Beratung von HCMV-IgG-seronegativen Schwangeren hinsichtlich hygienischer Präventivmaßnahmen kann den größten Beitrag zur Verringerung der materno-fetalen HCMV-Transmission leisten (21, 22), ohne das Risiko

KERNAUSSAGEN

- Das humane Zytomegalievirus (HCMV) ist weltweit der häufigste Erreger teratogener kongenitaler Infektionen.
- Die Bestimmung des maternalen HCMV-Immunglobulin(Ig)G-Serostatus ist in den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) bei Feststellung einer Schwangerschaft empfohlen.
- Insbesondere HCMV-seronegative Schwangere mit Kontakt zu Kindern (< 3 Jahre) profitieren von einer Hygieneberatung, die nach derzeitiger Datenlage die effektivste Präventionsmaßnahme gegen kongenitale HCMV-Infektionen ist.
- Bei einer maternalen HCMV-Primärinfektion im ersten Trimenon kann nach individueller Risikokonstellation in Einzelfällen eine derzeit nicht evidenzbasierte Therapie mit HCMV-Hyperimmunglobulinen oder Virustatika gemäß laufender Studienprotokolle erwogen werden.
- Bei Neugeborenen mit anamnestischen oder klinischen Hinweisen auf eine kongenitale HCMV-Infektion sollte innerhalb der ersten 14 Lebenstage eine HCMV-Polymerase-Kettenreaktion oder HCMV-Virusanzucht aus Urin oder einem Mundschleimhautabstrich erfolgen.

ko unerwünschter Medikamentenwirkungen zu beinhalten. Nur bei bestätigter maternaler HCMV-Primärinfektion im ersten Trimenon kann eine passive Off-label-Immunisierung mit HCMV-HIG im Studienkontext zur Prävention der HCMV-Transmission erwogen werden. Eine antivirale Therapie mit Valaciclovir hingegen kann nach erfolgter materno-fetaler Transmission im Einzelfall diskutiert werden (38). Die betroffene Schwangere muss über die experimentelle Natur dieser Behandlung insbesondere außerhalb von aktuellen Studienprotokollen umfassend informiert werden und einem individuellen Heilversuch schriftlich zustimmen. Erwähnt sei auch, dass im Falle einer fehlenden Kostenübernahme durch die Krankenkasse die Schwangere die nicht unerheblichen Therapekosten selbst zu tragen hat.

Interessenkonflikt

Dr. Buxmann, Prof. Meyer-Wittkopf und Prof. Hamprecht sind Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats der Internetplattform ICON (Initiative zur Prävention kongenitaler HCMV-Infektionen) und erhielten im Rahmen dieser Tätigkeit Reisekosten- und Kongressgebührenerstattung sowie Vortragshonorare von der Firma Biotest AG, Dreieich.

Dr. Buxmann und Prof. Hamprecht bekamen darüber hinaus Forschungsgelder (Drittmittel) von der Firma Biotest AG, Dreieich.

Prof. Hamprecht erhielt zudem Fortbildungsgebühren- und Reisekostenerstattung sowie Vortragshonorare von den Firmen Abbott, Roche und Siemens. Er hat alle Vortragshonorare über ein Drittmittelkonto des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) der Tübinger HCMV-Kongenitalstudie zur Verfügung gestellt.

Prof. Meyer-Wittkopf bekam zusätzlich Honorare für eine Autoren- beziehungsweise Koautorenschaft einer Publikation und für Gutachtertätigkeit mit Bezug zum Thema.

Prof. Friese ist koordinierender Hauptprüfer einer europaweiten klinischen Studie zur Behandlung von Schwangeren mit HCMV-spezifischem Hyperimmunglobulin und erhielt dafür Forschungsförderungen vom Sponsor Biotest AG.

Manuskriptdaten

eingereicht: 17. 12. 2015, revidierte Fassung angenommen: 19. 10. 2016

LITERATUR

1. Britt W: Virus entry into host, establishment of infection, spread in host, mechanisms of tissue damage. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al. (eds.): Human herpesviruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press 2007; chapter 41: 1–88.
2. Ludwig A, Hengel A: Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. *Eurosurveillance* 2009; 14: 1–7.
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: 263–71.
4. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G: Diagnosis and outcome of preconceptual and periconceptual primary human cytomegalovirus infections. *J Infect Dis* 2002; 186: 553–7.
5. 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: 244–6.
6. 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.
7. 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: 355–63.
8. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I: Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* 2014; 134: 972–82.
9. Jones CA: Congenital cytomegalovirus infection. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2003; 33: 70–93.
10. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, et al.: Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 16–25.
11. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, 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: 933–43.
12. 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: 216–20.
13. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, et al.: A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn* 2013; 33: 751–8.
14. Gabrielli L, Bonasoni MP, Santini D, et al.: Congenital cytomegalovirus infection: patterns of fetal brain damage. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E419–27.
15. 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.
16. Pereira L, Pettitt M, Fong A, et al.: Intrauterine growth restriction caused by underlying congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 2014; 209: 1573–84.
17. Adler SP, Nigro G, Pereira L: Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol* 2007; 31: 10–8.
18. Goderis J, Keymeulen A, Smets K, et al.: Hearing in children with congenital cytomegalovirus infection: results of a longitudinal study. *J Pediatr* 2016; 172: 110–5.e2.
19. Karltorp E, Hellström S, Lewensohn-Fuchs I, Carlsson-Hansén E, Carlsson PI, Engman ML: Congenital cytomegalovirus infection—a common cause of hearing loss of unknown aetiology. *Acta Paediatr* 2012; 101: e357–62.
20. Coll O, Benoit G, Ville Y, Weismann LE, Botet F, the WAPM Perinatal Infections Working Group: Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med* 2009; 37: 433–45.
21. 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: 49–53.
22. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, et al.: Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *EBioMedicine* 2015; 2: 1205–10.
23. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ: Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Rev Med Virol* 2010; 20: 311–26.
24. Fu TM, An Z, Wang D: Progress on pursuit of human cytomegalovirus vaccines for prevention of congenital infection and disease. *Vaccine* 2014; 32: 2525–33.

25. 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: 1428–35.
26. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, et al.: Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 342: e1–9.
27. Gandhi RS, Fernandez-Alvarez JR, Rabe H: Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach. *Acta Paediatr* 2010; 99: 509–15.
28. 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: 723–8.
29. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, et al.: Neonatal cytomegalovirus load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *J Pediatr* 2006; 117: e76–e82.
30. Cui X, Lee R, Adler SP, McVoy MA: Antibody inhibition of human cytomegalovirus spread in epithelial cell cultures. *J Virol Methods* 2013; 192: 44–50.
31. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al.: A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med* 2014; 370: 1316–26.
32. Nigro 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: 1350–62.
33. Hamilton ST, van Zuylen W, Shand A, et al.: Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Rev Med Virol* 2014; 24: 420–33.
34. Nigro G, Adler SP, Parruti G, et al.: 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: 215–27.
35. Nigro G, Adler SP, Gatta E, et al.: Fetal hyperechogenic bowel may indicate congenital cytomegalovirus disease responsive to immunoglobulin therapy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 2202–5.
36. Visentin S, Manara R, Milanese L, 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. Nigro G, Capretti I, Manganello AM, Best AM, Adler SP: Primary maternal cytomegalovirus infections during pregnancy: association of CMV hyperimmune globulin with gestational age at birth and birth weight. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 168–71.
38. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussièrès L, et al.: In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 462.e1–10.
39. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, et al.: Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009; 46: 22–6.
40. 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: 433–8.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Horst Buxmann
 Universitätsklinikum Frankfurt/Main – Neonatologie
 Theodor Stern Kai 7, 60590 Frankfurt am Main
 horst.buxmann@kgu.de

Zitierweise

Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-Wittkopf M, Friese K: Primary human cytomegalovirus (HCMV) infection in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 45–52.
 DOI: 10.3238/arztebl.2017.0045

 The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit0417 oder über QR-Code

eAbbildungen:
www.aerzteblatt.de/17m0045 oder über QR-Code



Zusatzmaterial zu:

Zytomegalievirus-Primärinfektion in der Schwangerschaft

Horst Buxmann, Klaus Hamprecht, Matthias Meyer-Wittkopf, Klaus Friese

Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 45–52. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0045

eLITERATUR

- e1. Dupont L, Reeves MB. Cytomegalovirus latency and reactivation: recent insights into an age old problem. *Rev Med Virol* 2016; 26: 75–89.
- e2. Kabanova A, Marcandalli J, Zhou T, et al.: Platelet-derived growth factor- α receptor is the cellular receptor for human cytomegalovirus gHgLgO trimer. *Nat Microbiol* 2016; 1: 16082.
- e3. Cannon MJ: Congenital cytomegalovirus (CMV) epidemiology and awareness. *J Clin Virol* 2009; 46: 6–10.
- e4. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK: The „silent“ global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 86–102.
- e5. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C: Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: B5–B11.
- e6. Jeon J, Victor M, Adler SP, et al.: Knowledge and awareness of congenital cytomegalovirus among women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006: 80383.
- e7. Enders G, Daiminger A, Lindemann L, et al.: Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in pregnant women, bone marrow donors and adolescents in Germany, 1996–2010. *Med Microbiol Immunol* 2012; 201: 303–9.
- e8. Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ: Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e11–3.
- e9. Fowler KB, Stagno S, Pass RF: Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2003; 289: 1008–11.
- e10. Voigt S, Brune W (Robert Koch-Institut): Die konnatale Zytomegalie: Ein unterschätztes Gesundheitsrisiko. 2008. www.bfr.bund.de/cm/343/die_konnatale_zytomegalie_ein_unterschaetztes_gesundheitsrisiko.pdf (last accessed on 10 March 2016).
- e11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen. S2k-Leitlinie. AWMF Registernummer 0093/001. Zytomegalie (Verantwortlicher Autor: Klaus Hamprecht): 179–203. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/093-001_S2k_Labordiagnostik_schwangerschaftsrelevanter_Virusinfektionen_2014-05.pdf (last accessed on 1 October 2016).
- e12. Olbertz D, Voigt M, Straube S, et al.: [Congenital malformations—a systematic cohort study from Mecklenburg-Western Pomerania (Germany)]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2010; 214: 243–8.
- e13. Herrmann W, Obeid R: The mandatory fortification of staple foods with folic acid: a current controversy in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 249–54.
- e14. Gabrielli L, Bonasoni MP, Santini D, et al.: Human fetal inner ear involvement in congenital cytomegalovirus infection. *Acta Neuropathol Commun* 2013; 1: 63.
- e15. Ross SA, Boppana SB: Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 44–9.
- e16. Engman ML, Lewensohn-Fuchs I, Mosskin M, Malm G: Congenital cytomegalovirus infection: the impact of cerebral cortical malformations. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1344–9.
- e17. Bauer PW, Parizi-Robinson M, Roland PS, Yegappan S: Cytomegalovirus in the perilymphatic fluid. *Laryngoscope* 2005; 115: 223–5.
- e18. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF: Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr* 1999; 135: 60–4.
- e19. Korver AM, de Vries JJ, de Jong JW, Dekker FW, Vossen AC, Oudesluis-Murphy AM: Awareness of congenital cytomegalovirus among doctors in the Netherlands. *J Clin Virol* 2009; 46: 11–15.
- e20. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML: Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 96.
- e21. Cannon MJ, Davis KF: Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health* 2005; 5: 70.
- e22. van Lier A, McDonald SA, Bouwknegt M, et al.: Disease burden of 32 infectious diseases in the Netherlands, 2007–2011. *PLoS One* 2016; 11: e0153106.
- e23. Pass RF, Anderson B: Mother-to-child transmission of cytomegalovirus and prevention of congenital infection. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014; Suppl 1: 2–6.
- e24. Pass RF, Zhang C, Evans A, et al.: Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1191–9.
- e25. Plachter B: Prospects of a vaccine for the prevention of congenital cytomegalovirus disease. *Med Microbiol Immunol* 2016; 205: 537–47.
- e26. Hui L, Wood G: Perinatal outcome after maternal primary cytomegalovirus infection in the first trimester: a practical update and counseling aid. *Prenat Diagn* 2015; 35: 1–7.
- e27. Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS: Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2011; 21: 240–55.
- e28. Andreoni KA, Wang X, Huong SM, Huang ES: Human CMV-IVIG (CytoGam®) neutralizes human cytomegalovirus (HCMV) infectivity and prevents intracellular signal transduction after HCMV exposure. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 25–30.
- e29. Rawlinson WD, Hamilton ST, van Zuylen WJ: Update on treatment of cytomegalovirus infection in pregnancy and of the newborn with congenital cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29: 615–24.
- e30. Amir J, Wolf DG, Levy I: Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1061–7.
- e31. Ramirez Inscoe JM, Nikolopoulos TP: Cochlear implantation in children deafened by cytomegalovirus: speech perception and speech intelligibility outcomes. *Otol Neurotol* 2004; 25: 479–82.
- e32. Harrison GJ: Current controversies in diagnosis, management, and prevention of congenital cytomegalovirus: updates for the pediatric practitioner. *Pediatr Ann* 2015; 44: e115–25.
- e33. Ross DS, Victor M, Sumartojo E, Cannon MJ: Women's knowledge of congenital cytomegalovirus: results from the 2005 HealthStyles survey. *J Womens Health (Larchmt)* 2008; 17: 849–58.



eAbbildung 1: Pränatales Sonographiebild eines Fötus von 26 Schwangerschaftswochen nach asymptomatischer maternaler humaner Zytomegalievirus(HCMV)-Primärinfektion im ersten Trimenon. Durch eine embryofetale HCMV-Enzephalitis wurde das fetale ZNS geschädigt: gering erweiterte innere Liquorräume, entzündliche periventrikuläre Echogenitätsvermehrungen und beginnende Mikrozephalie.



eAbbildung 2: Sonographiebild eines Fötus von 24 Schwangerschaftswochen mit fetalem Aszites und hyperechogenem Darm. Mittels Fruchtwasserdiagnostik wurde die materno-fetale Transmission des humanen Zytomegalievirus (HCMV) nach perikonzeptioneller maternaler HCMV-Primärinfektion gesichert.