

Zytomegalievirus-Infektion während der Schwangerschaft

Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention, Prognose

Eine kongenitale Infektion mit dem Zytomegalievirus (CMV) ist die häufigste virusbedingte Ursache schwerer fetaler und kindlicher Schäden. Um eine primäre CMV-Infektion während der Schwangerschaft rechtzeitig zu erkennen, werden neben diagnostischen Routineverfahren spezielle Analysen sowie regelmäßige sonografische Kontrollen und nach der Entbindung eine sorgfältige neonatologische Diagnostik empfohlen.

JULIA JÜCKSTOCK, JULIA KNABL, KLAUS FRIESE, IOANNIS MYLONAS

Das Zytomegalievirus verursacht weltweit meist klinisch stumm verlaufende Infektionen mit einer Prävalenz von 40 bis 60% in den westlichen Ländern (1). Es gehört der Familie der Herpesviren an, tritt in allen Bevölkerungsschichten auf und wird über Schmier-, Speichel- und Tröpfcheninfektion sowie durch Sexualverkehr übertragen. Die Prävalenzrate und das Erkrankungsalter hängen entscheidend von den ökonomischen und sozialen Umgebungsfaktoren ab (2). Es zeigte sich, dass Frauen mit niedrigem Sozialstatus deutlich häufiger Seropositivität für das Zytomegalievirus aufweisen als Frauen aus höheren sozialen Schichten (80 vs. 28%) (3).

Die Inkubationszeit ist unbekannt, wird jedoch auf 4 bis 12 Wochen geschätzt. Kurz nach Symptombeginn können IgM-, IgA-, (IgE-) und daraufhin auch IgG-Antikörper im Blut nachgewiesen werden und steigen im Lauf von 2 bis 3 Wochen an. Trotz einsetzender humoraler und zellulärer Immunantwort persistiert das Virusgenom ähnlich dem Varizellavirus lebenslang im Körper.

CMV-Infektion bei Schwangeren

In Europa wird die Anzahl an seropositiven Schwangeren auf etwa 50% geschätzt. Primärinfektionen in der Schwangerschaft treten bei seronegativen Schwangeren pro Jahr bei zirka 1 bis 2% auf (4–7), mit einer vertikalen Transmissionsrate zwischen 30 und 50% (7–10). Bei etwa 10 bis 20% handelt es sich jedoch um reaktivierte Infektionen.

Das grösste Risiko für eine Schädigung des Feten (20%) liegt dabei in den ersten 20 Schwangerschaftswochen (SSW) (7). Die primäre CMV-Infektion in der Schwangerschaft gilt als die häufigste virusbedingte Ursache von kindlichen Erkrankungen und Spätschäden. Dabei erfolgt die Übertragung auf den Fetus oder das Neugeborene prä- und perinatal sowie in manchen Fällen erst kurz nach der Geburt. Etwa 10 bis 15% der infizierten Neugeborenen zeigen Infekti-

onszeichen, weitere 10% entwickeln Symptome im Lauf ihres Lebens. Von den symptomatischen Neugeborenen sterben 20 bis 30%, und die Überlebenden tragen in 90% schwerwiegende Folgeschäden davon (11).

Klinische Symptome

Wenn die Betroffenen über eine ausreichende Immunabwehr verfügen, verläuft eine primäre CMV-Infektion in den meisten Fällen klinisch stumm (12).

Bei Immunsuppression (z.B. nach Organtransplantation oder bei fortgeschrittener HIV-Infektion) kann sich ein mononukleoseähnliches Krankheitsbild mit folgenden Symptomen ausbilden: Unwohlsein, Müdigkeit und uncharakteristisches Fieber, Lymphadenopathie, Guillain-Barré-Syndrom, Pneumonie, Hepatitis, Myo- und Perikarditis, Meningoenzephalitis, hämolytische Anämien, Kolitis, Ösophagitis und Retinitis, die in Einzelfällen sogar zum Tod führen können (s. auch *Tabelle*). Laborchemisch ist eine relative Lymphozytose im Blut (mit mehr als 10% atypischen Lymphozyten) charakteristisch (13).

Auch Feten mit konnataler CMV-Infektion, deren Immunsystem noch nicht ausgereift ist (und funktionell dem eines immunsupprimierten Patienten entspricht), können gravierend geschädigt werden: Die kongenitale CMV-Infektion ist eine der Hauptursachen für neurologische Defizite in der Kindheit sowie für Gehörlosigkeit mit einer darauf folgenden mentalen Retardierung. Weitere fetale respektive neonatale Symptome sind (14, 15):

- Frühgeburt vor der 38. SSW (34%)
- geringes Geburtsgewicht (50%)
- Petechien (50–68%)
- Purpura (14%)
- Ikterus (40–69%)
- Hepatosplenomegalie (40–60%)
- Pneumonie (5–10%)
- Krampfanfälle (7%)

Tabelle:

Symptome einer CMV-Infektion

Diagnose	CMV-Retinitis	CMV-Ösophagitis	CMV-Pneumonie	CMV-Enterokolitis	CMV-Enzephalitis	CMV-Polyradikulitis
Symptome	Schmerzlosigkeit, keine Rötung des Auges	Schluckbeschwerden	Dyspnoe	Fieber	diffuse ZNS-Symptomatik und epileptische Anfälle	Harnverhalt und erschwerte Defäkation
	Punktesehen und Lichtblitze	retrosternales Brennen	trockener Reizhusten	Gewichtsverlust	Apathie und psychomotorische Verlangsamung	Reithosenanästhesie und motorische Ausfälle
	Gesichtsfeldausfälle	Ulzerationen	radiologisch interstitielle Infiltrate der gesamten Lunge	Diarrhö	Antriebsminderung	Sensibilitätsstörungen
	eingeschränkte Sehschärfe und verschwommenes Sehen («Nebelsehen»)	submuköse Blutungen		abdominelle Krämpfe	Zephalgien sowie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen	sich rasch entwickelnde Blasenentleerungsstörungen

Nach: (15)

- Chorioretinitis (10%)
- Tod innerhalb der ersten sechs Lebenswochen (12–30%).

Diagnostische Ansätze

Mittels Amniozentese und Chorionzottenbiopsie kann eine CMV-Infektion in der Schwangerschaft durch Anlegen von Kulturen und PCR nachgewiesen werden. Dabei gilt der Virusnachweis aus dem Fruchtwasser als beweisend für eine maternofetale Übertragung.

Aus Nabelschnurblut kann der IgM-Titer bestimmt werden, oder es kann ebenfalls eine Kultur angelegt werden. Mit Hilfe der fetalen Sonografie (möglichst durch DEGUM-II/III-qualifizierte Untersucher vorgenommen) lassen sich Auffälligkeiten wie Mikrozephalie, vergrößerte Hirnventrikel zum Teil mit periventriculären Verkalkungen, eine intrauterine Wachstumsstörung (IUGR), fetaler Aszites oder ein Polyhydramnion feststellen (16).

Zu heutigen Zeitpunkt kann mit laborchemischer Routinediagnostik nach der Geburt nicht zwischen einer prä- oder perinatalen oder später erfolgten Infektion unterschieden werden. Entscheidend ist es, eine akute oder reaktivierte CMV-Infektion der Schwangeren möglichst frühzeitig zu erkennen, um die vertikale (maternofetale) Transmission und damit die Infektion des Feten nach Möglichkeit zu verhindern.

Enders et al. entwickelten 2006 einen Algorithmus zum CMV-Screening schwangerer Frauen, demzufolge eine erste Blutentnahme bereits in der Frühschwangerschaft (etwa bis zur 8. SSW) er-

folgen sollte (s. Abbildung). Im Falle einer Seropositivität sind keine weiteren Kontrollen nötig, da ausreichende Immunität vorhanden ist. Allerdings besteht die Möglichkeit einer Reinfektion, die je-

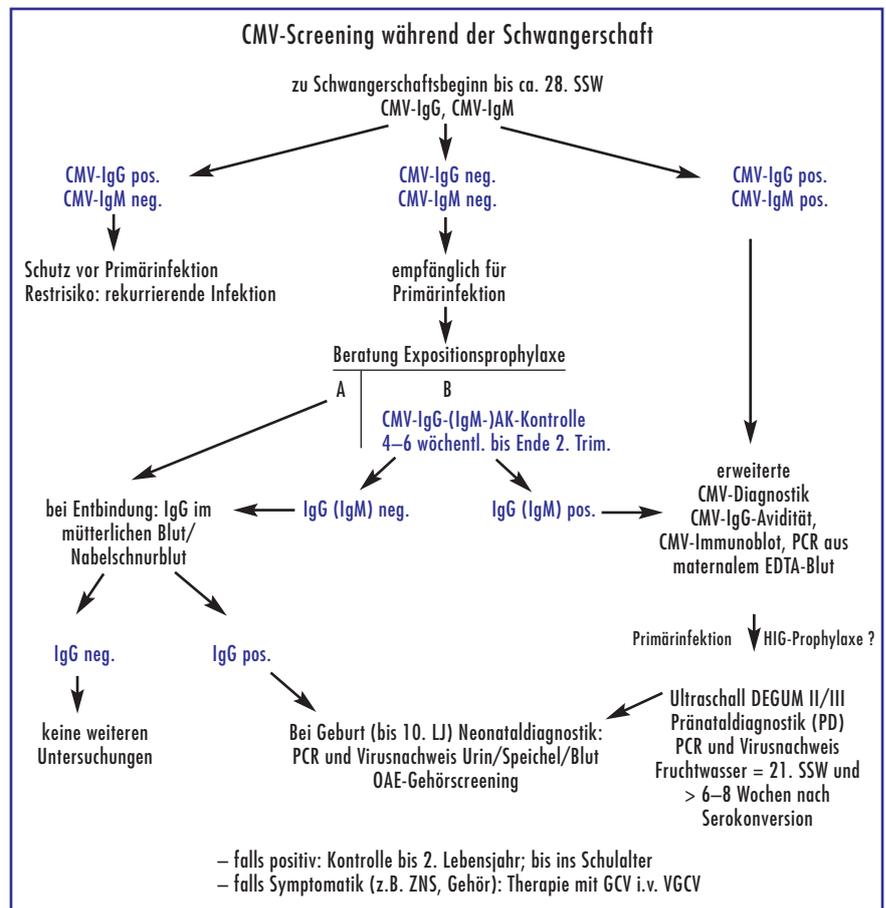


Abbildung: Algorithmus zum CMV-Screening Schwangerer; nach: (7)

doch relativ selten (10–20%) ist. Bei Seronegativität besteht ein potenzielles Risiko einer akuten CMV-Infektion während der Schwangerschaft mit der Gefahr der Übertragung auf den Feten. Bis zur 36. SSW sollten etwa alle 4 bis 6 Wochen weitere Blutkontrollen erfolgen, um eine Serokonversion rechtzeitig zu erkennen und dann den Versuch einer Antikörpertherapie einzuleiten, damit die vertikale Transmission möglichst verhindert werden kann (s. *Abbildung*) (7).

Methoden der «erweiterten CMV-Diagnostik» sind die Bestimmung der CMV-IgG-Avidität oder der Virus-DNA im mütterlichen Blut mithilfe einer PCR sowie eines CMV-Immunoblots.

Da zirka 85% der infizierten Neugeborenen bei Geburt asymptomatisch sind, ist eine sorgfältige neonatologische Diagnostik bis zum 10. Lebenstag zur Prävention von Langzeitschäden und Spätfolgen, die in 5 bis 15% auftreten, sehr wichtig. Die Diagnostik umfasst den Virusnachweis mittels PCR aus Urin, Blut und Speichel des Neugeborenen sowie einen Gehörtest mittels otoakustischer Emissionen und einen Sehtest mithilfe der Fundoskopie (7).

Prognose

Hinsichtlich der Prognose konnataler CMV-Infektionen gibt es grosse individuelle Unterschiede. Häufig wird bei asymptomatischen Neugeborenen die Krankheit nicht erkannt oder eine falsche Diagnose gestellt. Spätschäden infolge der mütterlichen Infektion (z.B. Funktionsstörungen des ZNS) können im Verlauf der Kindheit auftreten und sind manchmal erst nach Jahren richtig beurteilbar. Durch eine rechtzeitige Therapie wären sie vermutlich zu verhindern.

Prävention und Therapie

Zur Therapie infizierter symptomatischer Neugeborener wurden bereits einige Phase-II-Studien mit *Ganciclovir* (Cymeven®) durchgeführt (17–19). Zur antiviralen Therapie der Mutter gibt es Untersuchungen ebenfalls mit *Ganciclovir* (20). Allerdings wird derzeit eine *Ganciclovir*-Therapie bei Schwangeren mit Verdacht auf akute primäre CMV-Infektion nicht empfohlen. Auch die intrauterine Therapie mit *Ganciclovir* bei Feten mit CMV-Infektion gilt aufgrund der Toxizität der

Substanz (mutagene und teratogene Wirkungen) als kontraindiziert (21).

Erfahrungen aus der Transplantationsmedizin lassen jedoch auf präventive Effekte durch die Gabe von *CMV-Hyperimmunglobulinen* (*Cytotect*®) hoffen, denn primäre Infektionen mit dem Zytomegalievirus traten in der Risikogruppe der frisch Transplantierten deutlich seltener auf (22).

Eine Studie von G. Nigro aus dem Jahr 2005 an mehr als 150 Schwangeren mit primärer CMV-Infektion untersuchte den therapeutischen respektive präventiven Effekt einer passiven Immunisierung mit CMV-Hyperimmunglobulin. Die Studienergebnisse zeigen, dass sowohl eine therapeutische als auch eine präventive Applikation von Hyperimmunglobulin in der Studienpopulation zu einer signifikanten Reduktion der konnatalen CMV-Infektionen führte ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,04$). Ausserdem zeigte sich eine signifikante Erhöhung der CMV-IgG-Antikörpertiter im Blut der Schwangeren bei gleichzeitig fehlendem Auftreten jeglicher Nebenwirkungen (23).

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse dieser und anderer klinischer Studien (z.B. [24]) wurde eine prospektiv randomisierte, internationale Studie entworfen (Studienleiter: Prof. Dr. med. K. Friese, München), bei der etwa 25 000 schwangeren Frauen bis zur 14. SSW ein CMV-Screening angeboten wird. Bei Seronegativität der Schwangeren erfolgt die Randomisierung in eine von zwei Gruppen: In der Behandlungsgruppe werden vierwöchentliche Blutabnahmen bis zur 36. SSW zur Bestimmung des CMV-Status durchgeführt, während in der Kontrollgruppe lediglich eine weitere Laborkontrolle in der 36. SSW erfolgt. Im Fall einer Serokonversion erhalten Schwangere in der Therapiegruppe CMV-Hyperimmunglobulin. Bei auffälligen sonomorphologischen Befunden oder Virusnachweis im Fruchtwasser (durch Amniozentese) haben jedoch auch Schwangere in der Kontrollgruppe in Einzelfällen die Möglichkeit, sich mit CMV-Hyperimmunglobulin therapieren zu lassen.

Ein weiteres Ziel der Studie ist es, neue Erkenntnisse über CMV-Primärinfektionen in der Schwangerschaft zu gewinnen sowie die Erfassung von epidemiologi-

schen Daten dieser Erkrankung in Europa. Da aber der Wert dieser Massnahme noch nicht abschliessend zu beurteilen ist, und da die Hyperimmunglobulin-Applikationen sehr kostenintensiv sind, wird die Anwendung derzeit nur im Rahmen von Studien empfohlen, zumal es sich in Deutschland um einen Off-Label-Use des Medikaments handelt. ■

merkmale

- Die konnatale CMV-Infektion ist die häufigste virusbedingte kindliche Infektion mit eventuellen Spätschäden.
- Die Diagnose wird mittels PCR, Antikörpertitern, Kulturen und fetaler Sonografie gestellt.
- Bei symptomatischen Neugeborenen kann ein Therapieversuch mit *Ganciclovir* (Cymeven®) gemacht werden.
- Zur Prävention einer maternofetalen Transmission kann im Off-Label-Use und unter Studienbedingungen bis zur 36. SSW CMV-Hyperimmunglobulin (*Cytotect*®) verabreicht werden.



Dr. med. Julia Jückstock
(Korrespondenzadresse)
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Ludwig Maximilians Universität (LMU) München
D-80337 München
E-Mail:
julia.jueckstock@med.uni-muenchen.de

Dr. med. Julia Knabl,
Prof. Dr. med. Klaus Friese,
PD Dr. med. Ioannis Mylonas
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
LMU München

Quellen:

1. Rawlinson W, Scott G.: Cytomegalovirus – A common virus causing serious disease. *Austr Fam Physician*. 2003; 32(10): 789–93.
2. Wojcinski M.: Schutz von Feten und Neugeborenen vor prä- und perinatal erworbener Cytomegalievirus-Infektion. *Frauenarzt*. 2006; 9: 806–7.
3. Friese K, Beichert M, et al.: Untersuchung zur Häufigkeit konnataler Infektionen. *GebFra*. 1991; 51(11): 890–6.
4. Griffiths PD, Baboonian C.: A prospective study of primary cytomegalovirus infection during pregnancy. Final report. *Br J Obstet Gynaecol*. 1984; 91: 307–15.
5. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S.: Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. *Scand J Infect Dis*. 1999; 31: 443–57.
6. Stagno S, Whitley RJ.: Herpesvirus infections of pregnancy. Part I: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med*. 1985; 14: 1270–4.
7. Enders G, Jahn G, Hamprecht K.: HCMV-Screening während der Schwangerschaft. *Frauenarzt* 2006; 10: 910–11.

8. Stagno S, Pass RF, et al.: Maternal cytomegalovirus infection and perinatal transmission. *Clin Obstet Gynecol.* 1982; 25(3): 563-76.
9. Revello MG, Zavattoni M, et al.: Human cytomegalovirus in blood of immunocompetent persons during primary infection. Prognostic implications for pregnancy. *J Infect Dis.* 1998; 177: 1170-5.
10. Collinet P, Subtil D, et al.: Routine CMV screening during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 114: 3-11.
11. Gaytant MA, Steegers EAP, et al.: Congenital cytomegalovirus infection. Review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv.* 2002; 57(4): 245-56.
12. Revello MG, Gerna G.: Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15(4): 680-715.
13. Hirsch SM.: Cytomegalovirus and human herpesvirus types 6, 7, and 8. In: Braunwald E, et al. (ed.) *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 15th ed. New York. 2001: 1111-5.
14. Enders G, Strobel S, Bäder U.: Bilateral deafness due to congenital CMV and not rubella reinfection. *J Infect.* 1998; 36(2): 215-7.
15. Mylonas I, Gutsche S, et al.: Parvovirus-B19-Infektion in der Schwangerschaft. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2007; 211(2): 60-8.
16. Mylonas I, Friese K.: Infektionsbedingte fetale Schädigungen. In: Ganten D, et al. (ed.): *Molekularmedizinische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen.* Berlin, Heidelberg. 2005: 273-77.
17. Whitley RJ, Cloud G, et al.: Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis.* 1997; 175(5): 1080-6.
18. Kimberlin DW, Lin CY, et al.: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2003; 143(1): 16-25.
19. Michaels MG, Greenberg DP, et al.: Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(6): 504-9.
20. Pulyanda DP, Silverman NS, et al.: Successful use of oral ganciclovir for the treatment of intrauterine cytomegalovirus infection in a renal allograft recipient. *Transpl Infect Dis.* 2005; 7(2): 71-4.
21. Mylonas I, Friese K.: Zytomegalie-Infektion des Fetus: Von der Forschung zur Klinik. *GebFra.* 2005; 65(5) 465-473.
22. Bonaros N, Mayer B, et al.: CMV-hyperimmune globulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: a meta-analysis. *Clin Transplant.* 2008; 22(1): 89-97.
23. Nigro G, Adler SP, et al.: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 1350-1362.
24. Cosmi E, Mazzocco M, et al.: Terapia o prevenzione dell'infezione fetale da citomegalovirus mediante infusione di immunoglobuline alle gestanti con infezione primaria. *Supplemento di Acta Bio-Medica de L'Ateneo Parmense.* 2000; 71: 547-551.