

Prävention, Diagnostik und Therapie der CMV-Infektion bei Schwangeren und der konnatalen CMV-Infektion bei Neugeborenen und Kindern

S2k-Leitlinie

AWMF Registernummer 093/003

Federführende Fachgesellschaft

Gesellschaft für Virologie (GFV e.V.)

Beteiligte Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ e.V.)

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG e.V.)

Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI e.V.)

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP e.V.)

Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR e.V.)

Beteiligte Berufsverbände, Vereinigungen

Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie (BÄMI e.V.)

Berufsverband der Frauenärzte (BVF e.V.)

Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV e.V.)

Patientenvertretung, Selbsthilfegruppe

Stark gegen CMV - Selbsthilfe-Initiative Deutschland, ein Projekt des Bundesverbandes ‚Das frühgeborene Kind‘ e.V., Frankfurt am Main

Schlüsselwörter - Text

Zytomegalievirus-Infektion, CMV-Infektion, Schwangerschaft, konnatale CMV-Infektion, Labordiagnostik, cCMV-Infektion, Prävention, antivirale Therapie, Langzeitbetreuung

Schlüsselwörter - Titel

CMV-Infektion bei Schwangeren, Neugeborenen und Kindern

Widmung

Diese Leitlinie ist Professor Dr. rer. nat. Dr. med. Klaus Hamprecht (Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten, Universitätsklinikum Tübingen) gewidmet. Dr. Hamprecht ist im Zeitraum der Abfassung und kollegialen Abstimmung der Empfehlungen überraschend verstorben, seinen Rat und seine Expertise haben wir in der Folgezeit sehr vermisst.

ZUSAMMENFASSUNG.....	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
1. EINLEITUNG.....	6
1.1 DIE EPIDEMIOLOGIE DER CMV-INFEKTION	6
1.1.1 Häufigkeit und Übertragungswege.....	6
1.1.2 Häufigkeit der konnatalen CMV-Infektion.....	6
1.2 KLINIK.....	7
1.2.1 Postnatale CMV-Infektion	7
1.2.2 Konnatale CMV-Infektion	7
1.3 PRÄVENTION.....	7
1.3.1 Postnatale CMV-Infektion	7
1.3.2 Materno-fetale Übertragung.....	8
1.4 THERAPIE	8
1.4.1 Fetale cCMV-Erkrankung.....	8
1.4.2 Symptomatische cCMV-Infektion bei Neugeborenen.....	8
1.5 BETREUUNG UND NACHVERFOLGUNG.....	9
1.6 BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN.....	9
1.7 ZIELGRUPPEN.....	10
1.8 GLIEDERUNG DER LEITLINIE	10
2. FRAGESTELLUNGEN UND EMPFEHLUNGEN.....	11
2.1 SCHWANGERE	11
Übersicht: Management der cCMV-Infektion bei Schwangeren.....	11
2.1.1 Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung der CMV-Infektion der Schwangeren.....	12
Fragestellung 1: Kann durch Beratung das Risiko der CMV-Infektionen in der Schwangerschaft reduziert werden?.....	12
Fragestellung 2: Zu welchem Zeitpunkt soll die Hygieneberatung erfolgen?.....	13
Fragestellung 3: Welche Maßnahmen können zur Verhinderung der CMV-Primärinfektion eingesetzt werden?.....	14
2.1.2 Maßnahmen zur Verhinderung der materno-fetalen Übertragung bei nachgewiesener CMV-Primärinfektion im perikonzeptionellen Zeitfenster und im ersten Trimenon	18
Fragestellung 1: Wie kann das materno-fetale Transmissionsrisiko verringert werden?	18
Fragestellung 2: Wie ist bei der Durchführung der Interventionsmaßnahme vorzugehen?.....	19
Fragestellung 3: Soll der Schwangeren eine invasive Untersuchung zum Nachweis der CMV-Transmission auf den Fetus empfohlen werden?	20
2.1.3 Vorgehensweise bei nachgewiesener CMV-Primärinfektion der Schwangeren im zweiten oder dritten Trimenon	24
Fragestellung 1: Wie soll bei CMV-Primärinfektion nach dem ersten Trimenon vorgegangen werden?.....	24
Fragestellung 2: Soll bei Schwangeren mit CMV-Primärinfektion im zweiten oder dritten Trimenon eine invasive Diagnostik erfolgen?.....	24
2.1.4 Vorgehensweise bei nachgewiesener fetaler CMV-Infektion	26
Fragestellung 1: Welche Untersuchungen sollen bei nachgewiesener fetaler CMV-Infektion zur Abschätzung der Prognose vorgenommen werden?.....	26
Fragestellung 2: Mit welchen Maßnahmen kann das fetale/kindliche Schädigungsrisiko gesenkt werden?.....	27
2.2 NEUGEBORENE UND KINDER	30
Übersicht: Management der cCMV-Infektion bei Neugeborenen und Kindern	30
2.2.1 Labordiagnostik der cCMV-Infektion bei Neugeborenen und Kindern.....	31
Fragestellung 1: In welchen anamnestischen und/oder klinischen Kontexten soll bei Neugeborenen eine cCMV-Infektion labordiagnostisch abgeklärt werden?.....	31
Fragestellung 2: In welchem Kontext ist eine labordiagnostische Abklärung der cCMV-Infektion bei Neugeborenen nicht indiziert?.....	36
Fragestellung 3: In welchem Zeitfenster soll die labordiagnostische Untersuchung des Neugeborenen bezüglich der cCMV-Infektion erfolgen?.....	36
Fragestellung 4: Welche labordiagnostischen Befunde weisen eine cCMV-Infektion beim Neugeborenen nach?	36
Fragestellung 5: Welche labordiagnostischen Befunde schließen eine cCMV-Infektion bei Neugeborenen aus?.....	37
Fragestellung 6: Wie kann die Labordiagnose einer cCMV-Infektion bei Neugeborenen im Alter über 3 Wochen sowie bei Säuglingen und Kindern im Alter von über 3 Monaten gestellt werden?.....	37
2.2.2 Weiterführende Diagnostik zur Abklärung der cCMV-Infektion des Neugeborenen.....	42

Fragestellung 1: Welche weitergehenden Untersuchungen sollen zur umfassenden Abklärung bei Neugeborenen mit bewiesener cCMV-Infektion durchgeführt werden?	42
Fragestellung 2: Bei welchen Symptomen und Befunden sollte jenseits der Neugeborenenperiode an eine cCMV-Infektion gedacht werden?	42
2.2.3 Antivirale Therapie	48
Fragestellung 1: Welchen cCMV-infizierten Neugeborenen soll eine antivirale Therapie angeboten werden?.....	48
Fragestellung 2: Welche cCMV-infizierten Neugeborenen sollen nicht antiviral therapiert werden?	52
Fragestellung 3: Wie soll die antivirale Therapie (Zeitpunkt, Applikationsweg, Dauer) von symptomatisch cCMV-infizierten Neugeborenen erfolgen?	53
Fragestellung 4: Welche Untersuchungen sollen bei antiviraler Therapie zum Monitoring erfolgen?.....	54
Fragestellung 5: Wie soll bei Auftreten von unerwünschten Wirkungen der antiviralen Therapie verfahren werden?.....	55
Fragestellung 6: Wo sollen die antivirale Therapie des Kindes und die fetale Exposition bei antiviraler Therapie der Schwangeren zusätzlich zur Klinikakte dokumentiert werden?	56
2.2.4 Nachsorge asymptomatisch und symptomatisch cCMV-infizierter Neugeborener	61
Fragestellung 1: Wie soll das Auftreten von late-onset Symptomen bei cCMV-infizierten Neugeborenen, die bei Geburt keine oder nur leichte, transiente Symptome aufweisen und entsprechend der Empfehlungen in Abschnitt 2.2.3 nicht antiviral therapiert werden, während der folgenden Lebensmonate und -jahre untersucht werden?	61
Fragestellung 2: Welche Untersuchungen sind bei asymptomatisch cCMV-infizierten Neugeborenen oder Neugeborenen mit nur leichten, transienten Symptomen zur Erkennung einer late-onset cCMV-Erkrankung vorzunehmen?.....	62
Fragestellung 3: In welchen klinischen Kontexten soll bei Säuglingen und Kleinkindern, die als Neugeborene nicht bezüglich einer cCMV-Infektion untersucht wurden, eine late-onset cCMV-Erkrankung abgeklärt werden?	63
Fragestellung 4: Welche Kontrolluntersuchungen sind sowohl bei antiviral therapierten wie nicht therapierten cCMV-infizierten Kindern mit schwerer Symptomatik ab einem Alter von sechs Monaten vorzunehmen?	65
Fragestellung 5: Welche weiteren Therapien sollen bei Langzeitfolgen der cCMV-Infektion vorgenommen werden?	65
2.2.5 Stillen	68
Fragestellung 1: Sollen CMV-seropositive Mütter reifgeborene Kinder stillen?	68
Fragestellung 2: Sollen Frühgeborene mit der Milch CMV-seropositiver Mütter ernährt werden?	68
3. ANHANG	73
3.1 DELEGIERTE, AUTORINNEN UND AUTOREN, ADRESSEN, KONTAKTE	73
3.1.1 Leitung/Koordination	73
3.1.2 Beteiligte Wissenschaftlinnen und Wissenschaftler (in alphabetischer Reihenfolge)	73
3.1.3 Moderation/Konsensuskonferenz	77
3.2 EXISTIERENDE LEITLINIEN	77
3.2.1 CMV-Infektion bei Schwangeren/Neugeborenen	77
3.2.2 CMV-Infektionen (postnatal, bei Immunsupprimierten/Transplantatempfängern)	78

Zusammenfassung

Zytomegalievirus (CMV)-Infektionen verursachen bei Schwangeren meist keine Erkrankung. Werden die Viren intrauterin auf das Kind übertragen, können die Feten verschiedene Ausprägungen einer fetalen Erkrankung entwickeln. Abhängig von der Phase der Schwangerschaft und dem fetalen Entwicklungsstadium zum Zeitpunkt der CMV-Infektion findet man asymptomatische Verläufe bis hin zu schweren fetalen Erkrankungen, die sich bei den Neugeborenen mit schweren Symptomen äußern und die Entwicklung der Kinder und Jugendlichen lebenslang beeinflussen. Da in Deutschland die Zahlen der cCMV-Infektionen nicht bundesweit systematisch erfasst werden, lässt sich deren Zahl nur sehr ungenau abschätzen. Ungeachtet dessen verursachen die CMV-Infektionen bei Schwangeren heute die meisten der infektiologisch bedingten Erkrankungen des Fetus und des Neugeborenen: Jährlich ist von deutlich über einhundert erkrankten Neugeborenen mit erheblichen Belastungen auch für die Eltern und das Gesundheitssystem auszugehen.

Die vorliegende S2k-Leitlinie beschreibt die derzeit möglichen und empfohlenen Maßnahmen zur Prävention und dem Management der CMV-Infektion bei Schwangeren und der damit verbundenen cCMV-Infektion bei Neugeborenen und Kindern. Auf der aktuellen evidenzbasierten Wissensbasis werden Empfehlungen für die Vermeidung, die Diagnose und Therapie der Erkrankung sowie die Nachverfolgung und Förderung der cCMV-infizierten Kinder ausgesprochen. Die Delegiertengruppe weist darauf hin, dass sich in der Therapie zukünftig Änderungen in Richtung nebenwirkungsärmerer antiviraler Medikamente ergeben können.

Abkürzungsverzeichnis

aABR	automatisierte Hirnstammaudiometrie
ASSR	Auditory Steady State Response (elektrophysiologische Reaktion durch einen periodisch wiederholten auditorischen Stimulus)
BERA	brainstem evoked response audiometry (Hirnstammaudiometrie)
CI	Konfidenzintervall
CMV	Zytomegalievirus (engl. Cytomegalovirus)
cCMV-Infektion	konnatale Zytomegalievirus-Infektion
cCMV-Syndrom	konnatales Zytomegalievirus-Syndrom
CT-Wert	cycle threshold-Wert als Hinweis auf die in einer Probe enthaltene Nucleinsäure-Konzentration
CT	Computer-Tomographie
DPOAE	Distortion product otoacoustic emissions
ECCI	European congenital CMV initiative
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
NAT	Nucleinsäure-Amplifikationstechnik
OR	odds ratio
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
SD	standard deviation
SNHL	sensorineurale Hörstörung
SSW	Schwangerschaftswoche
TEOAE/aTEOAE	Transitorisch evozierte otoakustische Emissionen
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Die Epidemiologie der CMV-Infektion

1.1.1 Häufigkeit und Übertragungswege

Infektionen mit dem humanen Zytomegalievirus (CMV, humanes Herpesvirus 5; taxonomische Bezeichnung: Cytomegalovirus humanbeta5) sind weltweit verbreitet, in den mitteleuropäischen Ländern und USA sind sie die häufigste infektionsbedingte Ursache für Embryo- und Fetopathien. Deutschland gilt als Niederprävalenzregion. Auch wenn genaue Daten nicht vorliegen, schätzt man, dass abhängig vom sozioökonomischen Status, etwa 40 bis 50 Prozent der erwachsenen Bevölkerung mit diesem Vertreter der Herpesviren infiziert sind. Nach der meist oligo- oder asymptomatisch verlaufenden akuten Infektion – sie wird auch als Primärinfektion bezeichnet – persistiert CMV wie alle Vertreter der Herpesviren lebenslang im Organismus. Während der Persistenz wird das Virus sporadisch reaktiviert. Diese Reaktivierungen verlaufen bei Immunkompetenten ohne relevante Erkrankung und stellen die häufigste Form der CMV-Nichtprimärinfektion dar; während dieser Phasen sind die Viren erneut in Speichel, Urin oder Blut nachweisbar. Deswegen scheiden sowohl akut wie auch persistierend infizierte Personen die Erreger aus und können sie an seronegative Personen weitergeben, wobei die Übertragung überwiegend durch Schmierinfektionen mit Speichel und Urin erfolgt (siehe Abschnitt 2.1.1). Infektiöses CMV findet man auch in den Cervixsekreten und in der Samenflüssigkeit, sodass Sexualverkehr eine weitere Ansteckungsquelle darstellt. Ebenso ist eine Übertragung durch Organtransplantate, Bluttransfusionen und -produkte möglich. Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder können postnatal durch Stillen infiziert werden. So reaktivieren beispielsweise mehr als 95 Prozent der seropositiven Mütter von kleinen Frühgeborenen CMV vorübergehend, sezernieren es in die Muttermilch und übertragen die Infektion auf die Stillkinder (siehe Abschnitt 2.2.5). Mit Ausnahme von Frühgeborenen erkranken diese postnatal infizierten Säuglinge in der Regel nicht symptomatisch, scheiden jedoch meist bis zum dritten Lebensjahr, insbesondere aber in den ersten Monaten nach der Infektion, zum Teil große Mengen infektiöser Zytomegalieviren im Speichel und im Urin aus. Auch können sich alle seropositiven Personen erneut mit CMV infizieren und die Erreger ausscheiden. Diese CMV-Reinfektionen mit einer anderen Virusvariante repräsentieren ebenfalls CMV-Nichtprimärinfektionen und verlaufen fast immer ohne Symptome. Wie häufig sie sich ereignen, ist unklar.

Einen weiteren Übertragungsweg findet man, wenn die CMV-Infektion während oder kurz vor Beginn der Schwangerschaft erfolgt. Abhängig von der Schwangerschaftsphase können die Erreger in bis zu 40 Prozent der Fälle transplazentar auf die Feten übertragen werden und sie infizieren, wobei zwischen der Infektion der Schwangeren und derjenigen des Fetus eine Zeitspanne von etwa 4 bis 6 Wochen liegt. Mit fortschreitender Schwangerschaft nimmt die Wahrscheinlichkeit der Übertragung zu, das Risiko für die Entwicklung fetaler Erkrankungen jedoch ab: Die größte Gefahr für fetale beziehungsweise neonatale CMV-Erkrankungen (konnatales CMV-Syndrom, cCMV-Syndrom) besteht bei CMV-Primärinfektion der Schwangeren um den Zeitpunkt der Konzeption und während der folgenden Wochen im ersten Trimenon (siehe Abschnitt 2.1.2). Primärinfektionen, die sich ab der 12.-14. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt ereignen, bewirken deutlich seltener schwere fetale Erkrankungen oder Schädigungen beim Neugeborenen (siehe Abschnitt 2.1.3). Die transplazentare Übertragung erfolgt sowohl bei CMV-Primärinfektionen der Schwangeren wie auch bei Reaktivierungen oder Reinfektionen.

1.1.2 Häufigkeit der konnatalen CMV-Infektion

In Deutschland ist die cCMV-Infektion mit Ausnahme des Bundeslandes Sachsen (beispielsweise 10 gemeldete Fälle im Jahr 2021; Mitteilung der Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen) nicht meldepflichtig. Genaue Zahlen zur bundesweiten Inzidenz und zum Infektionsstatus liegen deswegen nicht vor. Unter Berücksichtigung von regionalen, sozialen und anderen epidemiologischen Einflüssen sind etwa 40-50 Prozent der Schwangeren CMV-seropositiv. Auf der Basis von Untersuchungen in Ländern mit ähnlicher Durchseuchung und Bevölkerungsstruktur schätzt man, dass es bei 1–2 Prozent der Schwangeren zu CMV-Primärinfektionen kommt und dass etwa 0,2-0,6 Prozent aller Neugeborenen mit einer cCMV-Infektion geboren werden. Bei einer jährlichen Geburtskohorte von etwa 750.000 Kindern kann man folglich

von 1.500 bis 4.500 cCMV-infizierten Neugeborenen ausgehen. Das Ausmaß, in dem CMV-Nichtprimär-Infektionen (Reaktivierungen, Reinfektionen), die diagnostisch nicht sicher nachweisbar sind, zu den materno-fetalen Übertragungen beitragen, ist unklar. Während die CMV-Reaktivierung bei Stillenden von frühgeborenen Kindern vergleichsweise gut untersucht ist, existieren derzeit nur wenige Daten zur Häufigkeit und zu den Auslösern von transienten Reaktivierungen bei Schwangeren (siehe Abschnitt 2.1.1). Die hormonelle Umstellung während der Schwangerschaft dürfte jedoch mit vermehrten Reaktivierungen der persistierenden Viren verbunden sein, weswegen etwa 10 Prozent aller Schwangeren CMV transient ausscheiden.

1.2 Klinik

1.2.1 Postnatale CMV-Infektion

Postnatal erfolgte CMV-Infektionen verlaufen bei immungesunden Kindern und Erwachsenen sowie auch bei Schwangeren überwiegend ohne oder mit unspezifischen Erkrankungsanzeichen (Fieber, Lymphknotenschwellungen, Mattigkeit); schwere Verläufe mit Gastritis, Ösophagitis, Hepatitis oder Pneumonie sind sehr selten. Die nach der Primärinfektion etablierte lebenslange CMV-Persistenz ist von Reaktivierungsepisoden durchbrochen, die bei Immungesunden symptomfrei verlaufen und klinisch nicht von ebenfalls symptomfreien Reinfektionen unterschieden werden können. Bei immunsupprimierten Personen (Transplantatempfänger*innen, Tumor- und AIDS-Patient*innen, schwersterkrankte Intensivpatient*innen) verursachen CMV-Infektionen häufig schwere Erkrankungen, hierzu zählen Chorioretinitiden, Hepatitiden, Pneumonien, gastro-intestinale Ulzerationen und Colitiden.

1.2.2 Konnatale CMV-Infektion

CMV-Infektionen bei Schwangeren können schwere Auswirkungen auf die fetale Gesundheit haben, weil sie intrauterin übertragen werden und eine konnatale CMV-Infektion (cCMV-Infektion) verursachen. Abhängig von der Phase der Schwangerschaft und der fetalen Entwicklung findet man unterschiedliche Manifestationen der cCMV-Infektionen, die von asymptomatischen Verläufen (ca. 85-90 Prozent) bis hin zu lebensbedrohlichen Erkrankungen des Fetus reichen. Insbesondere bei embryonaler CMV-Infektion kann es zu schweren fetalen Erkrankungen kommen, die als fetales cCMV-Syndrom bekannt sind und zu lebenslangen gesundheitlichen Einschränkungen der betroffenen Kinder führen können (siehe Abschnitte 2.2.1, 2.2.2). Sie umspannen ein breites Spektrum von Symptomen und reichen von Aborten, Mikrozephalie, Hepatitis bis hin zu schweren neurologischen Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitt 2.2.1, Tabelle B1). Unter diesen stellt die sensorineurale Hörstörung (SNHL), die sich als ein- oder beidseitige Hörminderung bis hin zur Taubheit manifestiert, die häufigste Erkrankung dar. Die cCMV-Infektion verursacht bis zu 25 Prozent der frühkindlichen Schwerhörigkeiten, die bereits beim Neugeborenen-Hörscreening auffallen können. Auch bei 10-15 Prozent der bei Geburt asymptomatisch cCMV-infizierten Kinder werden spätere Hörstörungen (*late-onset*-SNHL) auftreten. Die Progredienz dieser Hörfunktionsbeeinträchtigung kann bis hin zur Ertaubung mit der Folge von Sprach-, Lern- und weiteren Entwicklungsstörungen reichen (siehe Abschnitte 2.2.2, 2.2.4).

1.3 Prävention

1.3.1 Postnatale CMV-Infektion

Bisher existiert kein Impfstoff zum präventiven Schutz vor einer CMV-Infektion. Es konnte gezeigt werden, dass sich CMV-Primärinfektionen vermeiden lassen, wenn CMV-seronegative Schwangere und Frauen mit Kinderwunsch möglichst früh beraten werden, wie sie durch bestimmte Hygienemaßnahmen ihre CMV-Exposition reduzieren können (siehe Abschnitt 2.1.1). Mit das größte Ansteckungsrisiko geht dabei von unter dreijährigen Kindern aus. Säuglinge seropositiver Mütter infizieren sich über Muttermilch und scheiden in den Folgemonaten und Jahren Virus in Speichel und Urin aus (siehe Abschnitt 2.1.1). In Krippen und ähnlichen Gemeinschaftseinrichtungen für Kleinkinder übertragen die postnatal CMV-infizierten Kinder die Infektion auf seronegative Spielkamerad*innen und infizieren sie, ohne dass dabei Erkrankungs-

anzeichen auftreten. Diese horizontal infizierten Kinder geben die Infektion im familiären Umfeld an ihre seronegativen Eltern, Geschwister und andere Familienangehörige weiter. Ist die Mutter zu diesem Zeitpunkt erneut schwanger, ist der Fetus durch die CMV-Primärinfektion der Mutter stark gefährdet. Man kann davon ausgehen, dass die überwiegende Zahl der CMV-Primärinfektionen bei Schwangeren von den eigenen Säuglingen und Kleinkindern in der Familie übertragen werden. Deswegen stellt die Beratung zu Hygienemaßnahmen (Kontaktvermeidung zu Speichel und Urin von Kleinkindern) einen zentralen und effektiven Präventionsweg dar (siehe Abschnitt 2.1.1). Da auch von CMV-Reinfektionen ein – wenn auch schwer einzuschätzendes – Risiko für eine konnatale Infektion des Fetus ausgeht, sollen sowohl seronegative wie auch seropositive Schwangere eine entsprechende Beratung erfahren.

1.3.2 Materno-fetale Übertragung

Neue Studien zeigen, dass man die materno-fetale Übertragung auf den Fetus bei rechtzeitiger Erkennung der CMV-Primärinfektion bei Schwangeren durch zeitnahe Gaben von Valaciclovir oder – im Ausnahmefall – CMV-Hyperimmunglobulin (CMV-HIG) bereits in der Frühschwangerschaft verhindern kann (siehe Abschnitt 2.1.2). Ab dem 2. Trimenon sind die Daten spärlich und die CMV-Infektionen der Schwangeren auch bei materno-fetaler Übertragung nur selten mit schweren cCMV-Erkrankungen bei Feten und Kindern verbunden. Deswegen, und weil der Einsatz von Medikamenten potenziell mit unerwünschten Wirkungen verbunden ist, ist diese Form der präemptiven antiviralen Therapie außerhalb der Zulassung nur bei labordiagnostisch eindeutig nachgewiesener CMV-Primärinfektion bis zum Ende der 14. Schwangerschaftswoche (SSW13+6) gerechtfertigt (siehe Abschnitte 2.1.2, 2.1.3).

1.4 Therapie

1.4.1 Fetale cCMV-Erkrankung

Die Studienlage zur antiviralen Therapie (Valaciclovir) der asymptomatischen, wie der symptomatischen fetalen CMV-Infektion sowie zur Transmissionsprophylaxe ist derzeit ungenügend. Eine generelle Empfehlung kann nicht ausgesprochen werden. Falls nach entsprechender Abwägung als individueller Heilversuch vorgenommen, wird eine detaillierte Dokumentation des Infektionsverlaufs mit kindlichem Outcome in einem Register (z.B. europäisches cCMVnet-Register, <https://ccmvnet.org>) dringend nahegelegt.

1.4.2 Symptomatische cCMV-Infektion bei Neugeborenen

Aktuelle Studien zeigen, dass man durch eine frühzeitig begonnene antivirale Therapie mit Valganciclovir - außerhalb der Zulassung - über einen Zeitraum von sechs Monaten die CMV-assoziierten Erkrankungen, insbesondere die sensorineuralen Hörstörungen, der symptomatisch cCMV-infizierten Neugeborenen positiv beeinflussen kann (Abschnitt 2.2.3). Voraussetzung ist die frühe und zweifelsfreie Diagnose der cCMV-Infektion bei den Neugeborenen, verbunden mit der vollständigen und umfassenden Klärung der Symptomatik (Abschnitte 2.2.1, 2.2.2). Wegen der möglichen postnatalen Übertragung der CMV-Infektion auf Säuglinge durch die Milch seropositiver stillender Mütter muss die Diagnostik der cCMV-Infektion zeitnah nach der Geburt, möglichst innerhalb der ersten, spätestens aber bis zum Ende der dritten Lebenswoche erfolgen, um eine konnatale von einer früh erfolgten postnatalen CMV-Infektion unterscheiden zu können.

Auch wenn die Datenlage zur antiviralen Valganciclovir/Ganciclovir-Therapie bei cCMV-infizierten Neugeborenen mit schweren ZNS- und/oder Organmanifestationen nur zwei randomisiert-kontrollierte Studien umfasst, soll sie aufgrund mangelnder Alternativen angeboten werden (Abschnitt 2.2.3).

1.5 Betreuung und Nachverfolgung

Grundsätzlich sollten CMV-infizierte Schwangere und deren Neugeborene in Perinatalzentren behandelt werden, die über entsprechende Expertise und Infrastruktur verfügen. Im Pränatalbereich sind dies Ambulanzen mit DEGUM 2- oder DEGUM 3-Zertifizierung oder vergleichbarer Qualifikation, im neonatalen Bereich die Perinatalzentren Level I+II. Die Nachverfolgung, Begleitung und gegebenenfalls auch die Förderung ist bei allen cCMV-infizierten Kindern unabhängig von einer antiviralen Therapie und der Ausprägung der Symptomatik notwendig. Dies ist vor allem auch wegen der mitunter verzögert einsetzenden Symptomatik der Erkrankung (*late-onset, meist Hörstörungen*) gegeben. Die Therapie soll sich dabei an den im Einzelfall auftretenden Symptomen orientieren (Abschnitt 2.2.4). In der Langzeitbetreuung sollten sich je nach Ausprägung und Schwere des Falls Sozialpädiatrische Zentren, niedergelassene Kinderärzt*innen, pädaudiologische Ambulanzen und gegebenenfalls weitere fachspezifische Institutionen koordinieren. Auch in diesem Zusammenhang wird eine engmaschige Dokumentation der Therapie, der Fördermaßnahmen sowie der damit verbundene Erfolg in einem Register (z.B. europäisches cCMVnet-Register, <https://ccmvnet.org>) dringend empfohlen.

1.6 Beteiligte Fachgesellschaften

Die Leitlinie "Prävention, Diagnostik und Therapie der CMV-Infektion bei Schwangeren und der konnatalen CMV-Infektion bei Neugeborenen und Kindern" entspricht nach den Kriterien der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einer S2k-Leitlinie.

Sie wurde von einer Arbeitsgruppe erstellt, welche durch die in Deutschland aktive Gesellschaft für Virologie (GfV e.V.) unter Beteiligung der DVV e.V. (Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.) eingesetzt wurde.

Ergänzt wurde die Leitliniengruppe durch Mitglieder

- (I) der gynäkologischen Fachgesellschaften und Berufsverbände (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe/DGGG e.V.; Berufsverband der Frauenärzte/BVF e.V.) sowie
- (II) der neo-/perinatologisch/pädiatrisch aktiven Gesellschaften (Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin/GNPI e.V.; Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin/DGPM e.V.; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin/DGKJ e.V.; Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie/DGPI e.V.; Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie/DGPP e.V.; Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin/DGSPJ e.V.; Gesellschaft für Neuropädiatrie/GNP e.V.) sowie
- (III) der Fachgesellschaften und Verbände, die mit der Methodik zur klinischen und symptomatischen Diagnostik (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin/DEGUM e.V.; Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie/DGNR e.V.; Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie/BÄMI e.V.) sowie weiterer
- (IV) Fachgesellschaften, die sich mit weiteren Fragestellungen zur Diagnostik und Symptomatik der CMV-Infektion bei Kindern befassen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie/DGHNO-KHC e.V.; Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening/DGNS e.V.; Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft/DOG e.V.).

Als Vertretung der Patient*innen/Betroffenenvertretungen wurde die Elterninitiative „Stark gegen CMV“ (unter dem Dach des Bundesverbandes ‚Das frühgeborene Kind‘ e.V., Frankfurt/Main) in die Diskussionen einbezogen.

Die an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie ihre Adressen sind in Abschnitt 3.1 angegeben.

1.7 Zielgruppen

Die Leitlinie richtet sich an alle gynäkologisch-geburtshilflichen, neonatologischen und pädiatrischen Ärztinnen und Ärzte, sowie an die in Labor- und Klinikbereichen diagnostisch, im öffentlichen Gesundheitswesen und in der Arbeits- und Betriebsmedizin tätigen Ärztinnen und Ärzte, sowie an Hebammen, Pflegende und betroffene Elternorganisationen.

1.8 Gliederung der Leitlinie

Es wurde im Konsens entschieden, die Empfehlungen in zwei Abschnitte zu unterteilen:

Die Fragestellungen in Abschnitt 2.1 befassen sich schwerpunktmäßig mit Empfehlungen bei Schwangeren. Sie sind untergliedert in die grundsätzlichen Möglichkeiten der Verhinderung der CMV-Infektion bei Schwangeren (Abschnitt 2.1.1) und der Vorgehensweise zur Verhinderung der materno-fetalen Übertragung bei erfolgter CMV-Primärinfektion der Schwangeren im peri-konzeptionellen Zeitfenster und während des ersten (Abschnitt 2.1.2), sowie während des zweiten und dritten Trimenon (Abschnitt 2.1.3) und der Vorgehensweise bei nachgewiesener cCMV-Infektion des Fetus (Abschnitt 2.1.4).

Die Fragestellungen in Abschnitt 2.2 befassen sich mit Empfehlungen, welche das Management der cCMV-Infektion bei Neugeborenen und Kindern betreffen. Sie sind untergliedert in Empfehlungen zur Erkennung der cCMV-Infektion bei Neugeborenen und Säuglingen (Abschnitt 2.2.1), zur umfassenden Abklärung des Erkrankungsbildes der cCMV-Infektion (Abschnitt 2.2.2), der Indikation zur und der Vorgehensweise bei antiviraler Therapie (Abschnitt 2.2.3), Fragen zur Nachsorge von cCMV-infizierten Kindern während der ersten Lebensmonate und –jahre (Abschnitt 2.2.4) sowie zum Stillen (Abschnitt 2.2.5).

Die Erstellung der Empfehlungen erfolgte auf der Basis von – soweit vorhanden – randomisiert-kontrollierten Studien und Veröffentlichungen, die durch entsprechende Literaturrecherchen in internationalen Datenbanken zugänglich sind. Da es sich um eine S2k-Leitlinie handelt, wurden keine Evidenzgrade ermittelt. Alle Konsenspassagen sind im Text graphisch hervorgehoben. Zur Standardisierung der Empfehlungsstärke wurden einheitliche Formulierungen verwendet. Es gelten hierbei folgende Abstufungen:

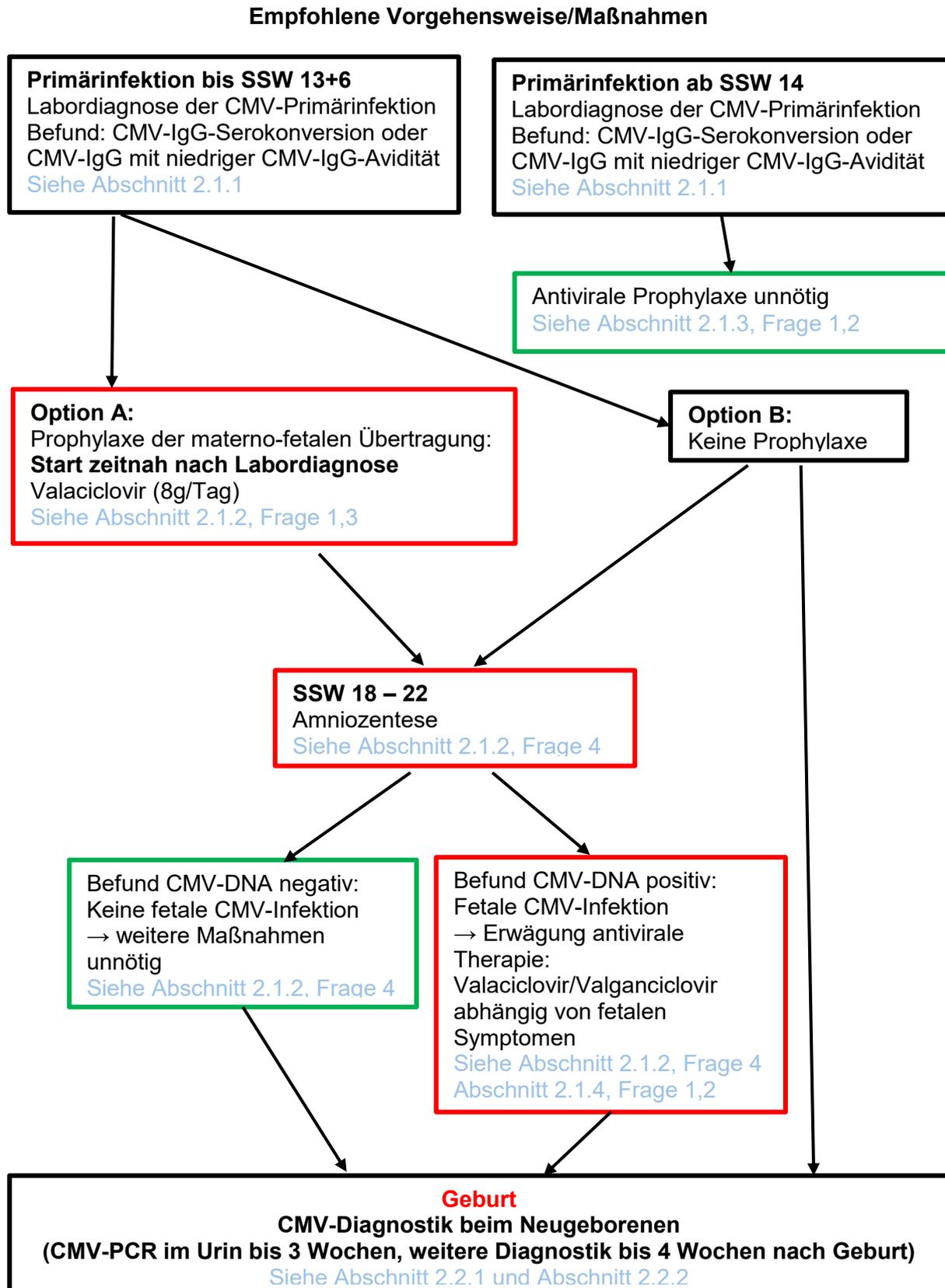
- „soll/en“ – starke Empfehlung
- „sollte/n“ – Empfehlung
- „kann/können“ – schwache Empfehlung

In der Endphase der Formulierung und Diskussion der hier vorliegenden Leitlinie wurden von der European Congenital Infection initiative (ECCI) abgestimmte Empfehlungen zum prä-, neo- und postnatalen Management der cCMV-Infektion veröffentlicht (siehe Abschnitt 3.2, Leruez-Ville et al., 2024). Die ECCI-Empfehlungen stimmen überwiegend mit denjenigen der AWMF-Leitlinie 093-003 überein. In den wenigen Fällen, in denen sich unsere Empfehlungen von denjenigen der ECCI-Expertengruppe unterscheiden, weisen wir im Text darauf hin.

2. Fragestellungen und Empfehlungen

2.1 Schwangere

Übersicht: Management der cCMV-Infektion bei Schwangeren



2.1.1 Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung der CMV-Infektion der Schwangeren

Hinweis: Die Methoden und die Vorgehensweise zur labor diagnostischen Bestimmung des CMV-Infektionsstatus mit Unterscheidung zwischen akuter CMV-Primärinfektion, zurückliegender CMV-Infektion/Latenz, CMV-Reaktivierung/Reinfektion und CMV-Negativität/Suszeptibilität sind im Detail in der AWMF-Leitlinie 093-001 beschrieben (Labor diagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/093-001>). Grundlegend wird die CMV-Primärinfektion bei Schwangeren durch IgG-Serokonversion nachgewiesen; diese wird durch parallele Testung einer archivierten Referenzserumprobe aus der Frühschwangerschaft und der Probe vom späteren Zeitpunkt bestimmt. Liegt keine Referenzserumprobe vor, so kann die Primärinfektion durch Bestimmung von CMV-IgM- und –IgG erfolgen. Bei positivem CMV-IgM sollen jedoch immer weitere Analysen (vor allem die Bestimmung CMV-IgG-Avidität) zur Klärung und Bestätigung der fraglichen CMV-Primärinfektion und des Infektionszeitpunkts vorgenommen werden.

Fragestellung 1: Kann durch Beratung das Risiko der CMV-Infektionen in der Schwangerschaft reduziert werden?

Unterfragestellung 1.1: Ist Beratung geeignet, eine CMV-Primärinfektion zu verhindern?

Empfehlung:

- A. Zur Verhinderung von CMV-Primärinfektionen bei Schwangeren sollen Frauen mit Kinderwunsch präkonzeptionell, spätestens jedoch bei Feststellung der Schwangerschaft über die Risiken einer CMV-Infektion in der Schwangerschaft aufgeklärt werden. Diese Beratung kann von Gynäkolog*innen oder Allgemeinärzt*innen durchgeführt werden.
- B. Frauen und ihre Partner, die eine assistierte reproduktionsmedizinische Maßnahme planen, sollen vorher insbesondere über die Risiken einer perikonzeptionellen CMV-Primärinfektion aufgeklärt werden. Dies gilt auch für Frauen, die die Nutzung von Samenbanken planen.

Begründung:

- Zu A. CMV-Primärinfektionen, die bei Schwangeren perikonzeptionell oder während der ersten 12-14 Schwangerschaftswochen stattfinden, sind mit einem hohen Risiko von symptomatischen konnatalen Infektionen und fetalen Erkrankungen verbunden. So fand man in dieser frühen Phase der Schwangerschaft bei etwa 30 Prozent der CMV-Primärinfektionen eine Transmission auf die Feten, die in 19 Prozent der Fälle zu einer schweren Schädigung führte [Chatzakis et al., 2020]. Die Kenntnis bezüglich der Risiken einer CMV-Primärinfektion und der Maßnahmen zu ihrer Verhinderung reduziert nachweislich die Zahl der CMV-Primärinfektionen [Marshall et al., 2009; Vauloup-Fellous et al., 2009]. Insbesondere schwangere CMV-seronegative Mütter von unter dreijährigen Kleinkindern haben ein erhöhtes Risiko für eine CMV-Primärinfektion und profitieren von entsprechender Beratung [Adler, 2004; Revello et al., 2011, 2015]. Allgemein finden entsprechend aufklärende Informationen bei den Eltern hohe Akzeptanz [Cannon et al., 2021; Schäfer et al., 2020].
- Zu B. Die Kenntnis des CMV-Infektionsstatus beider Partner hat Einfluss auf das Management der geplanten reproduktionsmedizinischen Maßnahme. CMV-Primärinfektionen, die bei Schwangeren perikonzeptionell oder während der ersten 12-14 Schwangerschaftswochen stattfinden, sind ein potentielles Abortrisiko in der Frühschwangerschaft, sie haben auch ein erhöhtes Risiko für eine Schädigung des neugeborenen Kindes [Enders et al., 2011; Hadar et al., 2010; Lanzieri et al., 2023; Revello et al., 2011]. Liegt bei einem der Partner eine CMV-Primärinfektion vor, ist von einem erhöhten Risiko für die Übertragung der Infektion auszugehen. Bei Frauen mit CMV-Primärinfektion sollte der Zeitpunkt der assistierten reproduktionsmedizinischen Maßnahme entsprechend der Infektionslage um etwa drei bis sechs Monate verschoben werden; ein genauer Zeitraum kann auf Basis der derzeitigen Datenlage nicht definiert werden. Wie bei 5 Prozent der seropositiven und bei ca. 1,5

Prozent der initial CMV-seronegativen Samenspende gezeigt wurde [Bresson et al., 2003], ist CMV-DNA in der Samenflüssigkeit und den Samenzellen nachweisbar [Kaspersen und Höllsberg, 2013; Mohseni et al., 2018; Naumenko et al., 2014]. Da auch infektiöses CMV in der Samenflüssigkeit vorhanden ist, kann die Übertragung der Infektion nicht ausgeschlossen werden. Das Risiko für den Erwerb einer CMV-Infektion durch eine CMV-positive Samenspende ist vor allem bei CMV-seronegativen Frauen anzunehmen. Die Kenntnis des Infektionsstatus vor Eintritt einer geplanten Schwangerschaft verbunden mit entsprechender Beratung sollte die Auswahl des Samenspenders beeinflussen.

Unterfragestellung 1.2: Ist Beratung geeignet, eine CMV-Nichtprimärinfektion zu verhindern?

Empfehlung:

Die präkonzeptionelle Beratung von Frauen mit Kinderwunsch über die Risiken einer CMV-Nichtprimärinfektion (Reinfektion, Reaktivierung) in der Schwangerschaft soll erfolgen.

Begründung:

Obwohl man labordiagnostisch bei Schwangeren latente CMV-Infektionen nicht von Nicht-Primärinfektionen und auch Reaktivierungen nicht von Reinfektionen mit einem anderen CMV-Stamm unterscheiden kann [AWMF-Leitlinie 093-001; Ben Shoham et al., 2023], könnte eine entsprechende Hygieneberatung sinnvoll sein. Es scheint möglich, dass auf diese Weise CMV-Reinfektionen bei seropositiven Schwangeren reduziert werden könnten. Derzeit existieren jedoch keine Studien, die dies belegen.

Die Ursachen für CMV-Reaktivierungen während der Schwangerschaft sind bisher nicht geklärt. Hormonelle Umstellungen mit Verschiebung des Gleichgewichts zwischen pro- und anti-inflammatorischen Reaktionen scheinen sie jedoch zu begünstigen [Mor et al., 2017]. Möglichkeiten zur Beeinflussung oder Verhinderung dieser CMV-Reaktivierungen existieren bisher nicht.

In Ländern mit hoher CMV-Durchseuchung sind Nicht-Primärinfektionen die häufigste Ursache für eine cCMV-Infektion. Ereignen sich diese während der Frühschwangerschaft, können auch sie mit schweren Erkrankungen des Neugeborenen einhergehen [Mussi-Pinhata et al., 2018, 2020; Picone et al., 2017; Rousseau et al., 2000; Wintergerst et al., 2006]. Ein systematischer Übersichtsartikel beschreibt, dass die Häufigkeit und Schwere der durch Nicht-Primärinfektion verursachten cCMV-Infektion ähnlich derjenigen ist, die man bei CMV-Primärinfektionen findet [Maltezou et al., 2020]. Daten der CHILd-Studie aus Italien zeigen, dass 0,19 Prozent der Neugeborenen von bereits präkonzeptionell CMV-seropositiven Müttern konnatal infiziert waren; die Autoren halten überwiegend Reaktivierungsereignisse dafür verantwortlich. Weniger als 20 Prozent der dabei cCMV-infizierten Neugeborenen wiesen Symptome auf, die mit einer cCMV-Infektion vereinbar sind [Lilleri et al., 2022]. Für Deutschland liegen keine entsprechenden Daten vor.

Fragestellung 2: Zu welchem Zeitpunkt soll die Hygieneberatung erfolgen?

Empfehlung:

- A. Die Beratung sollte nach Möglichkeit präkonzeptionell (siehe Fragestellung 1), spätestens bei Feststellung der Schwangerschaft erfolgen.
- B. Seronegative Mütter sollten nach der Geburt ihrer Kinder bezüglich der Maßnahmen zur Vermeidung einer CMV-Infektion bei einer etwaigen Folgeschwangerschaft beraten werden.

Begründung:

- Zu A. Perikonzeptionelle CMV-Primärinfektionen haben ein erhöhtes Risiko für eine Schädigung des neugeborenen Kindes [Enders et al., 2011; Hadar et al., 2010; Revello et al., 2011]. In der Frühschwangerschaft sind CMV-Primärinfektionen mit einem besonders hohen Risiko für eine fetale Erkrankung (cCMV-Syndrom) verbunden. [Adler, 1991, 2011; Chatzakis et al., 2020; Leruez-Ville, 2020; Marshall, 2009; Pass et al., 1986, 1987, 2018; Rawlinson, 2017].
- Zu B. Seronegative Schwangere erwerben die CMV-Primärinfektion häufig durch familiäre Kontakte mit ihren eigenen Kindern. Vor allem in Betreuungseinrichtungen für Kleinkinder können CMV-Infektionen von CMV-infizierten Kindern, die während der ersten drei Lebensjahre mitunter große Virusmengen in Speichel und Urin ausscheiden, auf seronegative Spielkamerad*innen oder erwachsene Kontaktpersonen übertragen werden (Cannon et al., 2011). Da diese postnatal CMV-infizierten Kinder die Infektion auf ihre seronegativen Mütter übertragen und die Feten im Fall einer Folgeschwangerschaft gefährden können, sollten CMV-seronegative Mütter über das Risiko der CMV-Infektion und die Möglichkeiten zur Vermeidung der Übertragung ausführlich beraten und informiert werden.

Fragestellung 3: Welche Maßnahmen können zur Verhinderung der CMV-Primärinfektion eingesetzt werden?

Hinweise:

- *Vor CMV-Primär- oder Sekundärinfektionen schützende Impfungen sind derzeit nicht verfügbar.*
- *Die Bestimmung des CMV-Serostatus ist aktuell in Deutschland keine Regelleistung.*

Empfehlung:

- A. Die Bestimmung des aktuellen CMV-Infektionsstatus sollte Frauen mit unklarem CMV-Status bei Feststellung der Schwangerschaft angeboten werden.
- B. Schwangere sollen beraten werden, Hygieneregeln zum Schutz vor CMV-Primärinfektionen anzuwenden, dies gilt vor allem für Kontakte mit dem Speichel und Urin der Kinder. Problemlos möglich sind alltägliche Körperkontakte, bei denen kein Austausch von Speichel oder Urin erfolgt, beispielsweise In-den-Arm-Nehmen, Umarmen, Küsse auf die Stirn und den Kopf.
- Insbesondere sollten die im Folgenden genannten Verhaltensweise vermieden werden:
- Schwangere sollen den Kontakt mit Speichel und Urin, insbesondere von Kindern im Alter von unter drei Jahren vermeiden.
 - Schwangere sollen Kleinkinder nicht in Gesichtsbereichen küssen, die mit Speichel benetzt sind.
 - Schwangere sollen keine Gegenstände oder Lebensmittel in den Mund nehmen, die mit dem Speichel von Kleinkindern in Berührung gekommen sind. Dies gilt beispielsweise für Essens- oder Getränkereste, Essbestecke, Tassen, Handtücher, Zahnbürsten. Schnuller sollen nicht abgeleckt werden.
 - Schwangere sollen auf konsequente Handhygiene achten und ihre Hände gründlich (für ca. 20 Sekunden) mit warmem Wasser und Seife reinigen, nachdem sie Kinder gefüttert, gesäubert, Nasen geputzt oder Windeln gewechselt haben. Grundsätzlich sollte die Reinigung der Hände auch nach jedem Kontakt mit Körperflüssigkeiten anderer Personen erfolgen.
 - Alle Gegenstände und Oberflächen, die mit Speichel oder Urin von Kindern in Berührung gekommen sind (beispielsweise Spielzeug, Wickelauflagen, Arbeitsflächen) sollen gereinigt werden.
- C. Die Empfehlung B gilt auch für Schwangere mit präkonzeptionell positivem CMV-Infektionsstatus.
- D. Die präkonzeptionelle Bestimmung des CMV-Infektionsstatus soll bei Frauen mit Kinderwunschbehandlung, geplanter künstlicher Befruchtung und weiteren assistierten reproduktionsmedizinischen Maßnahmen erfolgen.

Begründung:

- Zu A. Die Kenntnis des CMV-Infektionsstatus der Schwangeren ermöglicht eine gezielte Beratung zu Hygiene-/Verhaltensmaßnahmen. Evidenzbasierte Daten zum Nutzen der Beratung existieren nur für seronegative Schwangere mit Kenntnis des Immunstatus [Revello et al., 2015].
- Zu B. In Studien konnte gezeigt werden, dass durch Hygienemaßnahmen die Zahl der CMV-Primärinfektionen signifikant reduziert werden kann. Insbesondere für CMV-seronegative Schwangere mit beruflicher [Stelma et al., 2009] oder familiärer Exposition konnte gezeigt werden [de Villemeur, 2011], dass sie vor allem bei Kenntnis ihres CMV-Infektionsstatus von Hygienemaßnahmen zur Vermeidung von Kontakten mit Urin und Speichel von Kleinkindern als Expositionsprophylaxe profitieren [Pass et al., 1986, 1987]; diese Maßnahmen können das Risiko einer CMV-Primärinfektion mindestens halbieren [Adler et al., 2004; Cannon et al., 2005, 2012; Finney et al., 1993; Harvey et al., 2008; Picone et al., 2009; Revello et al., 2015; Vauloup-Fellous et al., 2009; Walker et al., 2013].
- Zu C. Hygienemaßnahmen scheinen zur Verhinderung der CMV- Nichtprimärinfektionen mit einem anderen CMV-Stamm bei CMV-seropositiven Frauen plausibel zu sein, obwohl es bislang keine entsprechenden Studien gibt.
- Zu D. Aufgrund des hohen Risikos für fetale Erkrankungen und Schädigungen sollen bei Frauen mit CMV-Primärinfektion in der Phase der möglichen CMV-Transmission keine assistierten reproduktionsmedizinischen Maßnahmen oder künstliche Befruchtung erfolgen. Entsprechend der Infektionslage sollte die Maßnahme um etwa drei bis sechs Monate verschoben werden; ein genauer Zeitraum kann auf Basis der derzeitigen Datenlage nicht definiert werden (vgl. Unterfragestellung 1.1., Empfehlung und Begründung B).

Literatur

- Adler, S., Cytomegalovirus and child day care: risk factors for maternal infection. *Pediatr Infect Dis*, 1991. 10(8): p. 590-594.
- Adler, S., Finney JW, Manganello AM, Best AM, Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr*, 2004. 145(4): p. 485-491.
- Adler, S., Screening for cytomegalovirus during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2011.
- AWMF S2k-Leitlinie: Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen, 2022. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/093-001>
- Ben Shoham A, Schlesinger Y, Miskin I, Kalderon Z, Michaelson-Cohen R, Wiener-Well Y. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence among women at childbearing age, maternal and congenital CMV infection: policy implications of a descriptive, retrospective, community-based study. *Isr J Health Policy Res*. 2023 Apr 25;12(1):16. doi: 10.1186/s13584-023-00566-9. Erratum in: *Isr J Health Policy Res*. 2023 May 25;12(1):23. PMID: 37098565; PMCID: PMC10131385.
- Bresson, J., Clavequin MC, Mazon MC, Mengelle C, Scieux C, Segondy M, Houhou N and F.F.d. CECOS, Risk of cytomegalovirus transmission by cryopreserved semen: a study of 635 semen samples from 231 donors. *Hum Reprod*, 2003. 18(9): p. 1881-1886.
- Cannon, M., Davis KF, Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health*, 2005. 5: p. 70.
- Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. 2011 Jul;21(4):240-55. doi: 10.1002/rmv.695. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21674676; PMCID: PMC4494736.
- Cannon, M., Westbrook K, Levis D, Schleiss MR, Thackeray R, Pass RF, Awareness of and behaviors related to child-to-mother transmission of cytomegalovirus. *Preventive Medicine*, 2012. 54: p. 351-357.
- Cannon MJ, Levis DM, McBride H, Watson D, Rheume C, Hall MAK, Lanzieri TM, Demmler-Harrison G. Family Perceptions of Newborn Cytomegalovirus Screening: A Qualitative Study. *Int J Neonatal Screen*. 2021 Nov 19;7(4):80. doi: 10.3390/ijns7040080. PMID: 34842613; PMCID: PMC8629002.
- Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Dec;223(6):870-883.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.038. Epub 2020 May 24. PMID: 32460972.
- de Villemeur, A., Gratacap-Cavallier B, Casey R, Baccard-Longere M, Goirand L, Seigneurin JM, Morand P, Occupational risk for cytomegalovirus, but not for parvovirus B19 in child-care personnel in France. *J Infect*, 2011. 63: p. 457-467.

- 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: p. 244-246.
- Finney, J., Miller KM, Adler SP, Changing protective and risky behaviors to prevent child-to-parent transmission of cytomegalovirus. *J Applied Behavior Analysis*, 1993. 26: p. 471-472.
- Hadar, E., Yogev Y, Melamed N, Chen R, Amir J, Pardo J, Periconceptional cytomegalovirus infection: pregnancy outcome and rate of vertical transmission. *Prenat Diagn*, 2010. 30: p. 1213-1216.
- Harvey, J., Dennis CL, Hygiene interventions for prevention of cytomegalovirus infection among childbearing women: systematic review. *J Advanced Nursing*, 2008. 63: p. 440-450.
- Kaspersen, M., Höllsberg P, Seminal shedding of human herpesviruses. *Virol J*, 2013. 10: p. 226.
- Lanzieri TM, Lu T, Bennett MV, Hintz SR, Sugerman DE, Dollard SC, Pesch MH, Jocson MAL, Lee HC. Early childhood outcomes of NICU graduates with cytomegalovirus infection in California. *Birth Defects Res*. 2023 Jun 15;115(11):1093-1100. doi: 10.1002/bdr2.2203. Epub 2023 May 25. PMID: 37226857; PMCID: PMC10316994.
- Leruez-Ville, M., Ville Y, Is it time for routine prenatal serological screening for congenital cytomegalovirus? *Prenat Diagn*, 2020. 40(13): p. 1671-1680.
- Lilleri D, Tassis B, Pagni L, Ronchi A, Pietrasanta C, Spinillo A, Arossa A, Achille C, Vergani P, Ornaghi S, Riboni S, Cavoretto P, Candiani M, Gaeta G, Prefumo F, Fratelli N, Fichera A, Vignali M, Prun ABD, Fabbri E, Cetin I, Locatelli A, Consonni S, Rutolo S, Miotto E, Savasi V, Di Giminiani M, Cromi A, Binda S, Fiorina L, Furione M, Cassinelli G, Klersy C; CHILd Study group. Prevalence, outcome, and prevention of congenital cytomegalovirus infection in neonates born to women with preconception immunity (CHILd study). *Clin Infect Dis*. 2022 Jun 19:ciac482. doi: 10.1093/cid/ciac482. Epub ahead of print. PMID: 35717635.
- Maltezou PG, Kourlaba G, Kourkouni E, Luck S, Blázquez-Gamero D, Ville Y, Lilleri D, Dimopoulou D, Karalexi M, Papaevangelou V. Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2020 Aug;129:104518. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104518. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32622333.
- Marshall, B., Adler SP, The frequency of pregnancy and exposure to cytomegalovirus infections among women with a young child in day care. *Am J Obstet Gynecol*, 2009. 200: p. 163.e161-163.e165.
- Mohseni, M., Mollaei HR, Arabzadeh SA, Mirshekari TR, Ghorbani P, Frequency of cytomegalovirus in fertile and infertile men, referring to Afzalipour Hospital IVF Research Center, Kerman, IRAN: A case-control study. *Int J Reprod Biomed*, 2018. 16(7): p. 443-446
- Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2017 Aug;17(8):469-482. doi: 10.1038/nri.2017.64. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28627518.
- Mussi-Pinhata, M., Yamamoto AY, Aragon DC, Duarte G, Fowler KB, Boppana S, Britt WJ, Seroconversion for Cytomegalovirus Infection During Pregnancy and Fetal Infection in a Highly Seropositive Population: "The BraCHS Study". *J Infect Dis*, 2018. 218(8): p. 1200-1204.
- Mussi-Pinhata, M., Yamamoto AY, Natural History of Congenital Cytomegalovirus Infection in Highly Seropositive Populations. *J Infect Dis*, 2020. 221(Suppl 1): p. S15-S22.
- Naumenko, V., Tyulenev Y, Kurilo L, Shileiko L, Sorokina T, Evdokimov V, Yakovleva V, Kovalyk V, Malolina E, Kulibin A, Gomberg M, Kushch A, Detection and quantification of human herpes viruses types 4-6 in sperm samples of patients with fertility disorders and chronic inflammatory urogenital tract diseases. *Andrology*, 2014: p. 687-694.
- Pass, R., Little EA, Stagno S, Britt WJ, Alford CA, Young children as a probable source of maternal and congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*, 1987. 316(22): p. 1366-1370.
- Pass, R., Hutto C, Ricks R, Cloud GA, Increased rate of cytomegalovirus infection among parents of children attending day-care-centers. *N Engl J Med*, 1986. 314(22): p. 1414-1418.
- Pass, R., Arav-Boger R, Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000Res*, 2018. 7: p. 255.
- Picone, O., Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Parent Du Chatelet I, Senat MV, Frydman R, Grangeot-Keros L, A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. *BJOG*, 2009. 116(6): p. 818-823.
- Picone, O., Grangeot-Keros L, Senat M, Fuchs F, Bouthry E, Ayoubi J, Benachi A, Vauloup-Fellous C, Cytomegalovirus non-primary infection during pregnancy. Can serology help with diagnosis? *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017. 30(2): p. 224-227.
- Rawlinson, W., Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, Daly K, Doutré S, Gibson L, Giles ML, Greenlee J, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasanthiran P, Schleiss MR, Shand AW, van Zuylen WJ, Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*, 2017. 17(6): p. e177-e188.
- Revello, M., Fabbri E, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, Quarenghi A, Cena C, Arossa A, Montanari L, Rognoni V, Spinillo A, Gerna G, Role of prenatal diagnosis and counseling in the management of

- 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: A 20-year experience. *J Clin Virol*, 2011. 50: p. 303-307.
- Revello, M., Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, Arossa A, Spinillo A, Klersy C, Ceccarelli M, Gerna G, Todros T and C.S. Group, Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine*, 2015. 2(9): p. 1205-1210.
- Rousseau, T., Douvier S, Reynaud I, Laurent N, Bour JB, Durand C, Spagnolo G, Sagot P, Severe fetal cytomegalic inclusion disease after documented maternal reactivation of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Prenat Diagn*, 2000. 20: p. 333-336.
- Schaefer MR, Holttum J, Olson M, Westenber D, Rubin N, Schleiss MR, Nyholm J. Development and Assessment of a Prenatal Cytomegalovirus (CMV) Educational Survey: Implementation and Impact in a Metropolitan University-Based Clinic. *Int J Womens Health*. 2020 Dec 16;12:1205-1214. doi: 10.2147/IJWH.S276214. PMID: 33363413; PMCID: PMC7752651.
- Stelma, F., Smismans A, Goossens VJ, Bruggeman CA, Hoebe CJ, 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*, 2009. 38(4): p. 393-397.
- Vauloup-Fellous, C., Picone O, Cordier AG, Parent-du-Châtelet I, Senat MV, Frydman R, Grangeot-Keros L, 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): p. 49-53.
- Walker, S., Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML, Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen? *BMC Preg Childbirth*, 2013. 13: p. 96.
- Wintergerst, U., Hübener C, Strauss A, Jäger G, Bise K, Herms J, Schulze A, Schwere kongenitale CMV-Infektion trotz maternalem CMV-Durchseuchungstitern. *Monatsschr Kinderheilkd*, 2006. 154: p. 558-564.

2.1.2 Maßnahmen zur Verhinderung der materno-fetalen Übertragung bei nachgewiesener CMV-Primärinfektion im perikonzeptionellen Zeitfenster und im ersten Trimenon

Fragestellung 1: Wie kann das materno-fetale Transmissionsrisiko verringert werden?

Empfehlung:

- A. Bei Schwangeren mit durch CMV-IgG-Serokonversion oder durch positives CMV-IgM in Kombination mit niedriger CMV-IgG-Avidität nachgewiesener CMV-Primärinfektion im Zeitraum bis einschließlich SSW 13+6 kann die Gabe von Valaciclovir (8 g/Tag bis zum Zeitpunkt der Amniozentese) zur Senkung der Transmissionsrate eingesetzt werden. Die antivirale Behandlung der Schwangeren sollte möglichst zeitnah zum Zeitpunkt der Infektion der Schwangeren beginnen.
- B. Da diese Maßnahme zur Verringerung des materno-fetalen Transmissionsrisikos außerhalb einer Zulassung erfolgt, sollte sie im Rahmen von entsprechenden Studien durchgeführt werden.

Hinweis: Ist die Gabe von Valaciclovir kontraindiziert, beispielsweise bei Niereninsuffizienz der Schwangeren, kann zur Senkung der Transmissionsrate im Ausnahmefall entsprechend der aktuell publiziert vorliegenden Datenlage bei labordiagnostisch bis zur SSW 13+6, nachgewiesener CMV-Primärinfektion die Gabe von CMV-Hyperimmunglobulin (CMV-HIG, 200 IU CMV-HIG/kg Körpergewicht im Abstand von zwei Wochen bis zum Zeitpunkt der Amniozentese) als individueller Heilversuch erwogen werden.

Die vorliegenden randomisiert kontrollierten Studien mit 100 IU/kg Körpergewicht vierwöchentlich [Hughes et al., 2021; Revello et al., 2014] beziehungsweise 200 IU/kg Körpergewicht zweiwöchentlich [Devlieger et al., 2021] haben das Signifikanzniveau nicht erreicht. Die Kohortenstudien [Kagan et al., 2021; Nigro et al., 2005; Seidel et al., 2020] konnten zwar signifikante Unterschiede zeigen, allerdings mit erheblich geringerem Evidenzgrad. Eine laufende erweiterte AMG-Studie (Studie nach dem Arzneimittelgesetz) mit CMV-HIG (200 IU/kg Körpergewicht, zweiwöchentlich) wurde wegen fehlender Wirksamkeit abgebrochen; die Ergebnisse liegen der Arzneimittelbehörde vor, eine entsprechende Publikation ist geplant. In der Gesamtschau gibt es damit kaum noch eine Evidenz für den Einsatz von CMV-HIG zur Verhinderung der materno-fetalen Übertragung. In Frage käme allenfalls der Ausnahmefall bei Kontraindikation gegen Valaciclovir. Es soll in diesem Fall auch abgewogen werden, ob eine alternative antivirale Behandlung (z.B. Letermovir, im Rahmen einer Studie) möglich wäre.

Begründung:

Zu A. Der Einsatz von Valaciclovir (8 g/Tag) zur Verhinderung der CMV-Transmission auf den Fetus wurde bei insgesamt 100 Schwangeren mit CMV-Primärinfektion zum Zeitpunkt der Konzeption oder während des ersten Trimenons in einer prospektiven, randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie untersucht [Shahar–Nissan et al., 2020]. Die Autor*innen beschreiben bei den nicht behandelten Schwangeren zum Zeitpunkt der Amniozentese (21–22 SSW) eine Transmissionsrate auf den Feten von 30 Prozent, wohingegen diese bei den mit Valaciclovir behandelten Frauen bei nur bei 11 Prozent lag. Diese Studie wurde mit einer zusätzlichen Kohorte von 178 CMV-infizierten Schwangeren ergänzt, die nach dem gleichen Schema mit Valaciclovir behandelt wurden, bei denen jedoch der zeitliche Abstand zwischen CMV-Primärinfektion und Beginn der antiviralen Therapie mit acht bis neun Wochen möglichst kurzgehalten wurde [Amir et al., 2023]. Diese Vorgehensweise zeigte eine Senkung der Übertragungsrate auf den Fetus auf 7,9 Prozent, wenn möglichst zeitnah zur CMV-Primärinfektion mit der Behandlung begonnen wurde. Ergänzt werden diese Daten durch die Ergebnisse weiterer Observationsstudien, die ebenfalls positive Auswirkungen auf die Rate der fetalen CMV-Infektionen nachweisen [De Santis et al., 2020; Egloff et al., 2023; Faure-Bardon et al., 2021; Zammarchi et al., 2023].

Anzumerken ist, dass der positive Effekt der präventiven Valaciclovir-Behandlung sowohl in der randomisierten Studie als auch in zwei Beobachtungsstudien auf CMV-Primärinfektionen im ersten Trimenon beschränkt war, bei perikonzeptionellen CMV-Infektionen hingegen nicht nachweisbar war [Egloff et al., 2023; Faure-Bardon et al., 2021; Shahar-Nissan et al., 2020]. Dieser Effekt ist möglicherweise mit den größeren zeitlichen Abständen zwischen den perikonzeptionellen Infektionen und dem jeweiligen Behandlungsbeginn erklärbar. Eine Metaanalyse mit insgesamt 8 Studien und 620 Schwangeren zeigte das gleiche Ergebnis; zusätzlich wurde eine geringe Nebenwirkungsrate von 3,17 Prozent bei Behandlung mit 8g Valaciclovir pro Tag beschrieben [D'Antonio et al., 2023].

Eine weitere Metaanalyse auf Basis der individuellen Patientendaten der randomisiert kontrollierten Studie [Shahar-Nissan et al., 2020] und zweier Kohortenstudien [Egloff et al., 2023; Faure-Bardon et al., 2021] mit insgesamt 515 Feten ergab bei Valaciclovir-Behandlung eine Senkung der Transmissionsrate auf 11,1 Prozent gegenüber 25,5 Prozent in der Kontrollgruppe (odds ratio (OR), 0.36; 95 Prozent Konfidenz-Intervall (KI), 0,22–0,59; $p < 0,001$; number needed to treat (NNT): 6,9 [Chatzakis et al. 2023a]; bei der Subgruppenanalyse zeigte sich sowohl für die perikonzeptionellen Infektionen wie für Infektionen im ersten Trimenon ein signifikanter Effekt der antiviralen Therapie [Chatzakis et al. 2023a].

- Zu B. Die aktuelle Evidenzlage spricht für die off-label Behandlung der Schwangeren mit Valaciclovir. Der Erfolg dieser Methode zur Senkung des materno-fetalen Transmissionsrisikos, die damit verbundenen Nebenwirkungen und Langzeitfolgen sind noch nicht endgültig geklärt. Daher ist es notwendig, die Patientinnen – wenn möglich – in eine Studie zu integrieren oder die vorgenommene Strategie und ihre Durchführung an das jeweilige Studiendesign anzupassen und das Ergebnis zu dokumentieren. Eine retrospektive Erfassung wäre beispielsweise über das Register von cCMVnet.org möglich.

Fragestellung 2: Wie ist bei der Durchführung der Interventionsmaßnahme vorzugehen?

Empfehlung:

- A. Ab dem Zeitpunkt der diagnostisch nachgewiesenen CMV-Primärinfektion bis zum Zeitpunkt der Amniozentese (siehe Abschnitt 2.1.2, Fragestellung 4) soll Valaciclovir in einer Dosierung von 8 g/Tag (oral) eingesetzt werden. Die Valaciclovir-Gaben sollten in Form mehrerer Einzeldosen, verteilt über den Tag eingenommen werden (zum Beispiel: 4x2 g, in sechsstündigen Abständen, alternativ 8x1 g, jeweils verteilt auf den Zeitraum zwischen 8.00 bis 22.00 Uhr,).
- B. Um das Auftreten von möglichen Nebenwirkungen der antiviralen Valaciclovir-Behandlung zu kontrollieren, sollen regelmäßig, d.h. in etwa zweiwöchigen Abständen, die Nierenwerte (Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate/GFR) und das Blutbild kontrolliert werden.

Hinweis Erfolgt eine antivirale Behandlung zur Prophylaxe der materno-fetalen Übertragung der CMV-Infektion, sollte - da über Langzeitfolgen zum heutigen Zeitpunkt keine Aussage gemacht werden kann - die gewählte Vorgehensweise sowohl im Mutterpass als auch im Kinderuntersuchungsheft (Gelbes Heft) des Neugeborenen dokumentiert werden (siehe auch Fragestellung 6, Abschnitt 2.2.3).: Ein Wechsel zu alternativen antiviralen Therapeutika (off-line Label) mit beschriebener Hemmwirkung der CMV-Replikation kann derzeit mangels entsprechender Studien bei Schwangeren noch nicht empfohlen werden. Dies gilt insbesondere für Letermovir, das sich bei Therapie und Prophylaxe der CMV-Infektion bei Kindern nach Transplantationen als erfolgreich und nebenwirkungsarm zeigte [Chen et al., 2023; Chierighin et al., 2021; Galaverna et al., 2024; Groll et al., 2024; Körholz et al., 2023; Kuhn et al., 2023].

Begründung:

Zu A. Siehe Abschnitt 2.1.2, Fragestellung 1

Zu B. Auch wenn die antivirale Therapie mit Valaciclovir als nebenwirkungsarm gilt, so ist bei einer Dosierung von 2x4 g/Tag bei weniger als 5 Prozent der Behandelten das Auftreten von Niereninsuffizienz beschrieben [Shahar-Nissan et al., 2020; Ville und Leruez-Ville, 2021]. Bei Einsatz von geringeren Einzeldosierungen von Valaciclovir (z.B. 8x1 g/Tag) sind derartige Nebenwirkungen im klinischen Alltag bisher nicht beobachtet worden. Wegen dieses grundsätzlich möglichen Risikos wird eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte empfohlen.

Fragestellung 3: Soll der Schwangeren eine invasive Untersuchung zum Nachweis der CMV-Transmission auf den Fetus empfohlen werden?

Empfehlung:

- A. Im ersten Trimenon soll keine invasive Diagnostik (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) zur Abklärung der fetalen Infektion erfolgen.
- B. Nach erfolgter prophylaktischer Gabe von Valaciclovir soll der Patientin zwischen SSW 18 und 22 eine invasive Diagnostik (Amniozentese) zum Ausschluss der materno-fetalen Transmission angeboten werden. Eine Fruchtwasserprobe soll mittels quantitativem Nukleinsäurenachweis (NAT, beispielsweise qPCR) auf das Vorhandensein von CMV-DNA getestet werden. Der Mindestabstand zwischen dem Zeitpunkt der CMV-Primärinfektion und der Amniozentese soll dabei 8 Wochen nicht unterschreiten.
- C. Bei Schwangeren mit CMV-Primärinfektion im ersten Trimenon (bis SSW 13+6) ohne prophylaktische Gabe von Valaciclovir soll der Patientin ebenfalls zwischen SSW 18 und 22 eine invasive Diagnostik (Amniozentese) zum Ausschluss oder Nachweis der materno-fetalen Transmission angeboten werden. Die Vorgehensweise ist analog zu Fragestellung 3, Empfehlung B.
- D. Unabhängig davon, ob prophylaktische Behandlungen zur Verhinderung der materno-fetalen Übertragung angewandt wurden, sowie davon, ob eine invasive Diagnostik vorgenommen wurde, sollen die Neugeborenen von Schwangeren mit nachgewiesener CMV-Primärinfektion entsprechend der in Abschnitt B beschriebenen Vorgehensweise auf das Vorliegen einer cCMV-Infektion untersucht werden.

Begründung:

Zu A. Im ersten Trimenon reicht die Aussagekraft einer invasiven Diagnostik nicht aus, um das weitere Management der CMV-Primärinfektion zu beeinflussen [Faure-Bardon et al., 2021]. Dies gilt unabhängig davon, ob die Schwangere mit Valaciclovir behandelt wird oder nicht.

Zu B. Nach erfolgter prophylaktischer Gabe von Valaciclovir kann nur eine invasive Diagnostik (Amniozentese) die fetale CMV-Infektion ausschließen oder bestätigen. Im Zeitraum zwischen SSW 18 und 22 ist die invasive Diagnostik von größter Aussagekraft, die Sensitivität dieser Maßnahme liegt bei >95 Prozent, vorausgesetzt die CMV-Primärinfektion liegt mehr als 8 Wochen zurück [Enders et al., 2017].

Fruchtwasseruntersuchung negativ: Ergibt die Untersuchung des Fruchtwassers auf das Vorhandensein von CMV-DNA ein negatives Ergebnis, so hat mit hoher Wahrscheinlichkeit (>95 Prozent) bis zu diesem Zeitpunkt keine materno-fetale Übertragung der Infektion stattgefunden. Die Fortsetzung der Therapiemaßnahme (Valaciclovir) ist ebenso wie weitere invasive antenatale Untersuchungen nicht erforderlich. Sollte die Übertragung der CMV-Infektion auf den Fetus nach diesem Zeitpunkt erfolgen, sind schwere Erkrankungen und Entwicklungsstörungen des Neugeborenen im niedrigen einstelligen Prozentbereich beschrieben [Bilavsky et al., 2016, Chatzakis et al., 2023b; Keymeulen et al., 2023].

Fruchtwasseruntersuchung positiv: Ergibt die Amniozentese ein positives Ergebnis, d.h. CMV-DNA wird in der Probe nachgewiesen, ist von einer fetalen CMV-Infektion auszugehen. Die Vorgehensweise bei nachgewiesener fetaler CMV-Infektion ist in Abschnitt 2.1.4 beschrieben. Auch bei asymptomatisch CMV-infizierten Feten ohne CMV-spezifische Auffälligkeiten in weiteren Untersuchungen kann die Fortsetzung der

Valaciclovir-Therapie in der beschriebenen Dosierung (Abschnitt 2.1.2, Fragestellung 3) erwogen werden. Die Entscheidung muss im Sinne eines individuellen Heilversuchs erfolgen, da Studien zum Einsatz und Erfolg von Valaciclovir bei asymptomatischer fetaler CMV-Infektion bisher fehlen. Sollten sich bei infizierten Feten im weiteren Verlauf CMV-spezifische Auffälligkeiten bei den Untersuchungen ergeben, sollte bis zur Geburt die therapeutische Gabe von Valaciclovir in der oben beschriebenen Dosierung (Abschnitt 2.1.2, Fragestellung 3) erwogen werden.

Bei schwerwiegender CMV-Symptomatik (Tabelle A.1) kann die Gabe von Valganciclovir als Heilversuch erwogen werden (siehe Abschnitt 2.1.4, Fragestellung 2) [DeNoble et al., 2020; Contejean et al., 2023]. In diesem Fall sollen regelmäßige Verlaufskontrollen des mütterlichen Blutbilds bezüglich des Auftretens einer Neutropenie sowie der Leber- und Nierenwerte erfolgen.

Keine Fruchtwasseruntersuchung: Lehnt die Schwangere die invasive Diagnostik zum Nachweis der fetalen CMV-Infektion nach Gabe von Valaciclovir ab, ist eine antivirale Therapie im weiteren Verlauf der Schwangerschaft auf Basis der aktuellen Datenlage nicht gerechtfertigt.

Zu C. Bei Patientinnen ohne prophylaktische Gabe von Valaciclovir kann nur eine invasive Diagnostik (Amniozentese) die fetale CMV-Infektion ausschließen oder bestätigen. In dem Zeitraum zwischen SSW 18 und 22 ist die invasive Diagnostik von größter Aussagekraft zum Ausschluss der fetalen CMV-Infektion.

Fruchtwasseruntersuchung negativ: Ergibt diese Untersuchung keinen Nachweis von CMV-DNA in der Fruchtwasserprobe, hat bis zu diesem Zeitpunkt keine materno-fetale Übertragung der Infektion stattgefunden. Sollte die Übertragung der CMV-Infektion auf den Fetus nach diesem Zeitpunkt erfolgen, ist das Risiko für schwere Erkrankungen und Entwicklungsstörungen des Neugeborenen gering [Bilavsky et al., 2016, Chatzakis et al., 2023b; Keymeulen et al., 2023; de Cuyper et al., 2024].

Fruchtwasseruntersuchung positiv: Ergibt die Untersuchung den Nachweis von CMV-DNA in der Probe, ist von einer fetalen CMV-Infektion auszugehen. Nur in diesem Fall sollte eine Therapie mit Valaciclovir oder im Einzelfall Valganciclovir mit der beschriebenen Dosierung (Abschnitt 2.1.2, Fragestellung 3) erwogen werden.

Keine Fruchtwasseruntersuchung: Lehnt die Schwangere die invasive Diagnostik ab, ist eine antivirale Therapie im weiteren Verlauf der Schwangerschaft auf Basis der aktuellen Datenlage nicht gerechtfertigt.

Zu D. Die Abklärung der cCMV-Infektion beim Neugeborenen ist bei allen Schwangeren mit CMV-Primärinfektion notwendig, um bei Auftreten von CMV-infektionsbedingten Symptomen zeitnah eine antivirale Therapie und/oder weitere Fördermaßnahmen einzuleiten (siehe Abschnitt 2.2).

Literatur

- Amir J, Chodick G, Pardo J. Revised Protocol for Secondary Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection with Valaciclovir Following Infection in Early Pregnancy. Clin Infect Dis. 2023 Aug 14;77(3):467-471. doi: 10.1093/cid/ciad230. PMID: 37157938.
- AWMF S2k-Leitlinie: Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen, 2022. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/093-001>
- Bilavsky E, Pardo J, Attias J, Levy I, Magny JF, Ville Y, Leruez-Ville M, Amir J. Clinical Implications for Children Born With Congenital Cytomegalovirus Infection Following a Negative Amniocentesis. Clin Infect Dis. 2016 Jul 1;63(1):33-8. doi: 10.1093/cid/ciw237. Epub 2016 Apr 24. PMID: 27114380.
- Chatzakis C, Shahar-Nissan K, Faure-Bardon V, Picone O, Hadar E, Amir J, Egloff C, Vivanti A, Sotiriadis A, Leruez-Ville M, Ville Y. The effect of valaciclovir on secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection, following primary maternal infection acquired preconceptionally or in the first trimester of pregnancy. An individual patient data meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2023a Jul 18:S0002-9378(23)00470-2. doi: 10.1016/j.ajog.2023.07.022. Epub ahead of print. PMID: 37473793.
- Chatzakis C, Sotiriadis A, Dinas K, Ville Y. Neonatal and long-term outcomes of infants with congenital cytomegalovirus infection and negative amniocentesis: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2023b Feb;61(2):158-167. doi: 10.1002/uog.26128. PMID: 36412976; PMCID: PMC10107880.

- Chen TT, David AP, Barthelmeß EK, MacBrayne CE. Letermovir for Cytomegalovirus prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Nov;70(11):e30608. doi: 10.1002/pbc.30608. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37548491.
- Chiereghin A, Belotti T, Borgatti EC, Fraccascia N, Piccirilli G, Fois M, Borghi M, Turello G, Gabrielli L, Masetti R, Prete A, Fanti S, Lazzarotto T. Off-Label Use of Letermovir as Preemptive Anti-Cytomegalovirus Therapy in a Pediatric Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplant. *Infect Drug Resist*. 2021 Mar 23;14:1185-1190. doi: 10.2147/IDR.S296927. PMID: 33790588; PMCID: PMC8001039.
- Contejean A, Leruez-Ville M, Treluyer JM, Tsatsaris V, Ville Y, Charlier C, Chouchana L. Assessing the risk of adverse pregnancy outcomes and birth defects reporting in women exposed to ganciclovir or valganciclovir during pregnancy: a pharmacovigilance study. *J Antimicrob Chemother*. 2023 May 3;78(5):1265-1269. doi: 10.1093/jac/dkad087. PMID: 36964746.
- D'Antonio F, Marinceu D, Prasad S, Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valganciclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 Apr;61(4):436-444. doi: 10.1002/uog.26136. PMID: 36484439.
- De Cuyper E, Acke F, Keymeulen A, De Leenheer E, Van Hoecke H, Padalko E, Boudewyns A, Gilles A, Muylle M, Kuhweide R, Royackers L, Desloovere C, Verstreken M, Schatteman I, Dhooge I. Risk Factors for Natural Hearing Evolution in Newborns With Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024 Jan 1;150(1):30-38. doi: 10.1001/jamaoto.2023.3507. PMID: 37917050; PMCID: PMC10623298.
- De Santis M, Apicella M, De Luca C, D'Oria L, Valentini P, Sanguinetti M, Lanzone A, Scambia G, Santangelo R, Masini L. Valacyclovir in primary maternal CMV infection for prevention of vertical transmission: A case-series. *J Clin Virol*. 2020 Jun;127:104351. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104351. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32325395.
- DeNoble AE, Saccoccio FM, Permar SR, Hughes BL. Prenatal Treatment of Congenital Cytomegalovirus With Valganciclovir: A Case Report. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 3;71(9):2506-2508. doi: 10.1093/cid/ciaa305. PMID: 32198512.
- Devlieger R, Buxmann H, Nigro G, Enders M, Jückstock J, Siklós P, Wartenberg-Demand A, Schüttrumpf J, Schütze J, Rippel N, Herbold M, Niemann G, Friese K. Serial Monitoring and Hyperimmunoglobulin versus Standard of Care to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection: A Phase III Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(8):611-623. doi: 10.1159/000518508. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34569538; PMCID: PMC8619771.
- Egloff C, Sibude J, Vauloup-Fellous C, Benachi A, Bouthry E, Biquard F, Hawkins-Villarreal A, Houhou-Fidouh N, Mandelbrot L, Vivanti AJ, Picone O. New data on efficacy of valacyclovir in secondary prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 Jan;61(1):59-66. doi: 10.1002/uog.26039. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 Apr;61(4):541. PMID: 35900718.
- Enders M, Daiminger A, Exler S, Ertan K, Enders G, Bald R. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 115 cases: a 5 years' single center experience. *Prenat Diagn*. 2017 Apr;37(4):389-398. doi: 10.1002/pd.5025. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28207161.
- Faure-Bardon V, Fourgeaud J, Stirnemann J, Leruez-Ville M, Ville Y. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Oct;58(4):576-581. doi: 10.1002/uog.23685. Epub 2021 Sep 13. PMID: 33998084.
- Galaverna F, Baccelli F, Zama D, Tridello G, Masetti R, Soncini E, Mura R, Barzaghi F, Colombini A, Prunotto G, D'Amico MR, Calore E, Biffi A, Perruccio K, Gasperini P, Oltolini C, Quagliarella F, Giacomazzi A, Pagliara D, Locatelli F, Cesaro S. Letermovir for Cytomegalovirus infection in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a real-life study by the Infectious Diseases Working Group of Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology (AIEOP). *Bone Marrow Transplant*. 2024 Apr;59(4):505-512. doi: 10.1038/s41409-024-02209-2. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38272999.
- Groll AH, Schulte JH, Antmen AB, Fraser CJ, Teal VL, Haber B, Caro L, McCrea JB, Fancourt C, Patel M, Menzel K, Badshah C. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Adolescent Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Pediatr Infect Dis J*. 2024 Mar 1;43(3):203-208. doi: 10.1097/INF.0000000000004208. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38241643.
- Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, Saade GR, Dinsmoor MJ, Reddy UM, Pass R, Allard D, Mallett G, Fette LM, Gyamfi-Bannerman C, Varner MW, Goodnight WH, Tita ATN, Costantine MM, Swamy GK, Gibbs RS, Chien EK, Chauhan SP, El-Sayed YY, Casey BM, Parry S, Simhan HN, Napolitano PG, Macones GA; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med*. 2021 Jul 29;385(5):436-444. doi: 10.1056/NEJMoa1913569. PMID: 34320288; PMCID: PMC8363945.

- Kagan KO, Enders M, Hoopmann M, Geipel A, Simonini C, Berg C, Gottschalk I, Faschingbauer F, Schneider MO, Ganzenmueller T, Hamprecht K. Outcome of pregnancies with recent primary cytomegalovirus infection in first trimester treated with hyperimmunoglobulin: observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Apr;57(4):560-567. doi: 10.1002/uog.23596. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33491819.
- Keymeulen A, Leenheer D, Casaer A, Veerle C, Laroche S, Ludo M, Van Mole C, Dhooghe I, Koenraad S. Results of a multicenter registry for congenital cytomegalovirus infection in Flanders, Belgium: From prenatal diagnosis over neonatal management to therapy. *Early Hum Dev.* 2021 Dec;163:105499. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105499. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34743933.
- Keymeulen A, De Leenheer E, Casaer A, Cossey V, Laroche S, Mahieu L, Oostra A, Van Mol C, Dhooghe I, Smets K. Neurodevelopmental outcome in children with congenital cytomegalovirus infection: A prospective multicenter cohort study. *Early Hum Dev.* 2023 Jul;182:105777. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2023.105777. Epub 2023 May 4. PMID: 37187139.
- Kobayashi RH, Rigas MT. Immune globulin therapy and kidney disease: Overview and screening, monitoring, and management recommendations. *Am J Health Syst Pharm.* 2022 Aug 19;79(17):1415-1423. doi: 10.1093/ajhp/zxac139. PMID: 35595720; PMCID: PMC9389421.
- Körholz KF, Füller MA, Hennies M, Holterhus M, Hagedorn S, Ahlmann M, Thorer H, Burkhardt B, Groll AH. Letermovir for Prophylaxis and Pre-emptive Therapy of Cytomegalovirus Infection in Paediatric Allogeneic Haematopoietic Cell Transplant Patients. *Paediatr Drugs.* 2023 Mar;25(2):225-232. doi: 10.1007/s40272-022-00547-6. Epub 2022 Dec 27. PMID: 36572834; PMCID: PMC9931806.
- Kuhn A, Puttkammer J, Madigan T, Dinnes L, Khan S, Ferdjallah A, Kohorst M. Letermovir as Cytomegalovirus Prophylaxis in a Pediatric Cohort: A Retrospective Analysis. *Transplant Cell Ther.* 2023 Jan;29(1):62.e1-62.e4. doi: 10.1016/j.jtct.2022.10.005. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36244677.
- Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM; Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2005 Sep 29;353(13):1350-62. doi: 10.1056/NEJMoa043337. PMID: 16192480.
- Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, Guaschino S, Vergani P, Todros T, Frusca T, Arossa A, Furione M, Rognoni V, Rizzo N, Gabrielli L, Klersy C, Gerna G; CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 2014 Apr 3;370(14):1316-26. doi: 10.1056/NEJMoa1310214. PMID: 24693891.
- Seidel V, Hackelöer M, Rancourt RC, Henrich W, Siedentopf JP. Fetal and maternal outcome after hyperimmunoglobulin administration for prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus during pregnancy: retrospective cohort analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Dec;302(6):1353-1359. doi: 10.1007/s00404-020-05728-7. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32754858; PMCID: PMC7584525.
- Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, Hadar E, Amir J. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020 Sep 12;396(10253):779-785. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31868-7. Erratum in: *Lancet.* 2020 Oct 10;396(10257):1070. PMID: 32919517.
- Ville Y, Leruez-Ville M. Renal toxicity of high-dosage valacyclovir for secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection: a dose regimen-related issue. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Oct;58(4):637-638. doi: 10.1002/uog.24753. PMID: 34468055.
- Zammarchi L, Tomasoni LR, Liuzzi G, Simonazzi G, Dionisi C, Mazzarelli LL, Seidenari A, Maruotti GM, Ornaghi S, Castelli F, Abbate I, Bordi L, Mazzotta S, Fusco P, Torti C, Calò Carducci FI, Baccini M, Modi G, Galli L, Lilleri D, Furione M, Zavattoni M, Ricciardi A, Arossa A, Vimercati A, Lovatti S, Salomè S, Raimondi F, Sarno L, Sforza A, Fichera A, Caforio L, Trotta M, Lazzarotto T; MEGAL-ITALI Working Group. Treatment with valacyclovir during pregnancy for prevention of congenital cytomegalovirus infection: a real-life multicenter Italian observational study. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023 Oct;5(10):101101. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101101.

2.1.3 Vorgehensweise bei nachgewiesener CMV-Primärinfektion der Schwangeren im zweiten oder dritten Trimenon

Fragestellung 1: Wie soll bei CMV-Primärinfektion nach dem ersten Trimenon vorgegangen werden?

Empfehlung:

Bei Schwangeren mit CMV-Primärinfektion im zweiten oder dritten Trimenon sollte keine *generelle* Prophylaxe durch Valaciclovir erfolgen.

Sonderfall: *Erfolgt die CMV-Primärinfektion im Übergang vom ersten zum zweiten Trimenon, kann bei unklarem Konzeptionszeitpunkt und dem damit verbundenen fetalen Entwicklungsstadium eine Prophylaxe mit Valaciclovir in oben genannter Dosierung bis zur Amniozentese nach 6-8 Wochen diskutiert werden. Abhängig vom Ergebnis der Fruchtwasseruntersuchung soll das Management der in Abschnitt 2.1.2 beschriebenen Vorgehensweise entsprechend angepasst werden.*

Begründung:

Außer einem Bericht mit geringen Fallzahlen existieren keine kontrollierten Studien, die einen positiven Effekt der prophylaktischen Behandlung mit Valaciclovir oder CMV-HiG bei CMV-Primärinfektion nach SSW 14+0 belegen [Egloff et al., 2023]. Eine prophylaktische Gabe kann deswegen nicht generell empfohlen werden. Ab SSW 14 führt die CMV-Primärinfektion in deutlich abnehmendem Ausmaß zu Erkrankungen der Feten oder Neugeborenen; die Entwicklung von schweren Symptomen liegt in diesen Fällen im niedrigen einstelligen Bereich [Buca et al., 2021; Chatzakis et al., 2023; Keymeulen et al., 2021, 2023; de Cuyper et al., 2024]. Ab dem zweiten Trimenon handelt es sich dabei überwiegend um Hörstörungen [Elkan Miller et al., 2021].

Fragestellung 2: Soll bei Schwangeren mit CMV-Primärinfektion im zweiten oder dritten Trimenon eine invasive Diagnostik erfolgen?

Empfehlung:

Bei Schwangeren mit durch CMV-IgG-Serokonversion oder durch positives CMV-IgM in Kombination mit niedriger CMV-IgG-Avidität nachgewiesener CMV-Primärinfektion im zweiten oder dritten Trimenon sollte nicht grundsätzlich eine Amniozentese erfolgen.

Sonderfall: *Bei unklarem Konzeptionszeitpunkt, bei CMV-Primärinfektion im Übergang vom ersten zum zweiten Trimenon und dem damit verbundenen fetalen Entwicklungsstadium kann bei Patientinnen mit nachgewiesener CMV-Primärinfektionen im Übergang vom ersten zum zweiten Trimenon die Durchführung einer Amniozentese erwogen werden.*

Begründung:

Es ist beschrieben, dass das Risiko für die Entwicklung von symptomatischen cCMV-Infektionen der Feten bzw. der Neugeborenen bei CMV-Primärinfektionen der Schwangeren ab dem zweiten Trimenon kontinuierlich sinkt. Bei materno-fetalen Virusübertragungen, die bei CMV-Primärinfektion der Schwangeren nach diesem Zeitpunkt erfolgen, sind nur in wenigen Fällen schwere Erkrankungen und Entwicklungsstörungen des Neugeborenen beschrieben [Bilavsky et al., 2016, Chatzakis et al., 2023; Keymeulen et al., 2021, 2023].

Literatur

- Bilavsky E, Pardo J, Attias J, Levy I, Magny JF, Ville Y, Leruez-Ville M, Amir J. Clinical Implications for Children Born With Congenital Cytomegalovirus Infection Following a Negative Amniocentesis. *Clin Infect Dis*. 2016 Jul 1;63(1):33-8. doi: 10.1093/cid/ciw237. Epub 2016 Apr 24. PMID: 27114380.
- Buca D, Di Mascio D, Rizzo G, Giancotti A, D'Amico A, Leombroni M, Makatsarya A, Familiari A, Liberati M, Nappi L, Flacco ME, Manzoli L, Salomon LJ, Scambia G, D'Antonio F. Outcome of fetuses with congenital cytomegalovirus infection and normal ultrasound at diagnosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Apr;57(4):551-559. doi: 10.1002/uog.23143. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33030767.
- De Cuyper E, Acke F, Keymeulen A, De Leenheer E, Van Hoecke H, Padalko E, Boudewyns A, Gilles A, Muylle M, Kuhweide R, Royackers L, Desloovere C, Verstreken M, Schatteman I, Dhooge I. Risk Factors for Natural Hearing Evolution in Newborns With Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024 Jan 1;150(1):30-38. doi: 10.1001/jamaoto.2023.3507. PMID: 37917050; PMCID: PMC10623298.
- Chatzakis C, Sotiriadis A, Dinas K, Ville Y. Neonatal and long-term outcomes of infants with congenital cytomegalovirus infection and negative amniocentesis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 Feb;61(2):158-167. doi: 10.1002/uog.26128. PMID: 36412976; PMCID: PMC10107880.
- Egloff C, Sibiude J, Vauloup-Fellous C, Benachi A, Bouthry E, Biquard F, Hawkins-Villarreal A, Houhou-Fidouh N, Mandelbrot L, Vivanti AJ, Picone O. New data on efficacy of valacyclovir in secondary prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 Jan;61(1):59-66. doi: 10.1002/uog.26039. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 Apr;61(4):541. PMID: 35900718.
- Elkan Miller T, Weisz B, Yinon Y, Weissbach T, De Castro H, Avnet H, Hoffman C, Katorza E, Lipitz S. Congenital Cytomegalovirus Infection Following Second and Third Trimester Maternal Infection Is Associated With Mild Childhood Adverse Outcome Not Predicted by Prenatal Imaging. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021 May 28;10(5):562-568. doi: 10.1093/jpids/piaa154. PMID: 33393625.
- Keymeulen A, Leenheer D, Casaer A, Veerle C, Laroche S, Ludo M, Van Mole C, Dhooghe I, Koenraad S. Results of a multicenter registry for congenital cytomegalovirus infection in Flanders, Belgium: From prenatal diagnosis over neonatal management to therapy. *Early Hum Dev*. 2021 Dec;163:105499. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105499. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34743933.
- Keymeulen A, De Leenheer E, Casaer A, Cossey V, Laroche S, Mahieu L, Oostra A, Van Mol C, Dhooge I, Smets K. Neurodevelopmental outcome in children with congenital cytomegalovirus infection: A prospective multicenter cohort study. *Early Hum Dev*. 2023 Jul;182:105777. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2023.105777. Epub 2023 May 4. PMID: 37187139.

2.1.4 Vorgehensweise bei nachgewiesener fetaler CMV-Infektion

Fragestellung 1: Welche Untersuchungen sollen bei nachgewiesener fetaler CMV-Infektion zur Abschätzung der Prognose vorgenommen werden?

Empfehlung:

- A. Wird in der Amnionflüssigkeit CMV-DNA durch invasive Diagnostik (Nukleinsäure-Amplifikationstechniken/NAT, z.B. PCR) nachgewiesen, liegt eine fetale cCMV-Infektion vor (siehe Abschnitt 2.1.2, Fragestellung 4). In diesem Fall soll die weitere Betreuung durch Pränatalmediziner*innen mit DEGUM 2- oder DEGUM 3-Zertifizierung oder ähnlichen Qualifikationen erfolgen.
- B. Zur Abklärung einer fetalen cCMV-Erkrankung (Tabelle A.1) und der fetalen Prognose soll eine detaillierte Ultraschalluntersuchung und ein fetales MRT nach der 30. SSW angeboten werden. Im Ausnahmefall können mithilfe einer Nabelschnurpunktion Hinweiszeichen für eine symptomatische Infektion gewonnen werden. Diesbezüglich sind die Thrombozytenkonzentration und die CMV-DNA-Last von Bedeutung.

Begründung

- Zu A. Die Einschätzung der fetalen Prognose erfordert ein hohes Maß an Expertise in der Erhebung und Bewertung der fetalen Befunde [Leruez-Ville et al., 2021].
- Zu B. Die Ultraschalluntersuchung ermöglicht die Erkennung von erkrankten Feten mit schwerwiegenden zerebralen und extrazerebralen Befunden (Tabelle A.1) [Leruez-Ville et al., 2016, 2021]. Die zusätzliche fetale MRT-Untersuchung dient der Erkennung von Auffälligkeiten im Rahmen der Migrationsstörungen (Störungen der Gehirnentwicklung in der 7.-16.SSW) [Cannie et al., 2016; Lipitz et al., 2020; Picone et al., 2008]. In einer retrospektiven Multicenter-Studie, die 95 Feten mit nachgewiesener CMV-Infektion und unauffälliger Neurosonographie umfasste, fanden sich in zehn Fällen (10,5 Prozent) zerebrale Anomalien im MRT [Di Mascio et al., 2023]. Diese waren überwiegend mit einer sehr hohen CMV-DNA-Last im Fruchtwasser (>100.000 Kopien/ml) assoziiert [Di Mascio et al., 2023; Mappa et al., 2023]. Die Menge der im Fruchtwasser nachweisbaren CMV-DNA korreliert mit der Häufigkeit neurosonographisch und/oder im MRT nachweisbaren fetalen zerebralen Anomalien, ihre prognostische Vorhersagekraft hinsichtlich einer symptomatischen CMV-Infektion ist allerdings sehr gering [Mappa et al., 2023]. Zur weiteren Prognoseabschätzung kann die Thrombozytenkonzentration und die CMV-DNA-Last im Nabelschnurblut verwendet werden. Bei Thrombozytenkonzentrationen von < 114.000/ul und einer CMV-DNA-Last > 4,9 log₁₀ Genomkopien/ml ist von einer symptomatischen CMV-Infektion des Fetus auszugehen [Fabbri et al., 2011; Hawkins-Villareal et al., 2019; Leruez-Ville et al., 2016]. Weil es hierzu jedoch widersprüchliche Befunde gibt und die Vorgehensweise mit dem erhöhten Risiko der Chordozentese assoziiert ist, sollten diese Analysen nur im Kontext individueller Risikoabschätzung einer neonatalen Erkrankung erfolgen [Romanelli et al., 2008].

Tabelle A.1: Sonographische Auffälligkeiten beim Fetus, die mit einer cCMV-Infektion einhergehen [nach Leruez-Ville et al., 2016].

Zerebrale Auffälligkeiten		Extrazerebrale Auffälligkeiten
Schwere Auffälligkeiten	Milde Auffälligkeiten	
Ventrikulomegalie, ≥ 15 mm	Milde Ventrikulomegalie, 10-15 mm	Hyperechogener Darm
Periventrikuläre Echogenitätserhöhung	Intraventrikuläre Synechien	Hepatomegalie (linker Leberlappen > 40 mm)
Hydrocephalus	Intrazerebrale Verkalkungen	Intrauterine Wachstumsretardierung
Mikrozephalie < -2 SD	Subependymale Zysten	Oligo-, Polyhydramnion
Vergrößerte Cisterna magna ≥ 8 mm	Plexus choroideus Zysten	Aszites, Pleuraerguss, subkutanes Ödem, Hydrops fetalis
Vermishypoplasie	Vaskulopathie (verstärkte Echogenität im Ultraschall) der Aa. lenticulostriatae in den Basalganglien	Plazentamegalie
Por-, Lissenzephalie		Intrahepatische Verkalkungen
Periventrikuläre zystische Läsionen		
Corpus callosum Agenesie		

Fragestellung 2: Mit welchen Maßnahmen kann das fetale/kindliche Schädigungsrisiko gesenkt werden?

Empfehlung:

- A. Bei asymptomatisch cCMV-infizierten Feten ohne CMV-spezifische Auffälligkeiten in weiteren Untersuchungen kann zur Prävention von CMV-spezifischen Symptomen eine Fortsetzung der Valaciclovir-Therapie (8 g Valaciclovir/Tag, siehe Abschnitt 2.1.2, Fragestellung 3) bis zum Ende der Schwangerschaft erwogen werden. Die Entscheidung muss im Sinne eines individuellen Heilversuchs erfolgen, da Studien zum Einsatz und Erfolg von Valaciclovir bei asymptomatischer fetaler CMV-Infektion bisher fehlen.
- B. Bei symptomatisch cCMV-infizierten Feten ohne schwerwiegende ZNS-Befunde (siehe Tabelle A.1) sollte zur Prävention eines weiteren Progresses der fetalen CMV-Erkrankung eine antivirale Therapie mit 8 g Valaciclovir/Tag im Sinne eines individuellen Heilversuchs angeboten werden. Dies gilt auch für initial asymptomatisch infizierte Feten, die im weiteren Verlauf CMV-spezifische Auffälligkeiten bei den Untersuchungen zeigen. In diesen Fällen sollte bis zur Geburt die therapeutische Gabe von Valaciclovir in der beschriebenen Dosierung erwogen werden.
- C. Bei symptomatisch CMV-infizierten Feten mit schwerwiegenden ZNS-Befunden (siehe Tabelle A.1) kann zur Prävention eines weiteren Progresses der fetalen CMV-Erkrankung eine antivirale Therapie mit Valganciclovir erwogen werden. In diesem Fall sollen regelmäßige Verlaufskontrollen des mütterlichen Blutbilds bezüglich des Auftretens einer Neutropenie sowie der Leber- und Nierenwerte erfolgen. Die antiviralen Behandlungen müssen als individueller Heilversuch vorgenommen und dokumentiert werden (siehe Abschnitt 2.1.2, Fragestellungen 1-3).
- D. Die Entbindung soll in einem Perinatalzentrum mit entsprechender Expertise oder in einem perinatalen Schwerpunkt in Absprache mit einem solchen Zentrum erfolgen.

Begründung:

- Zu A. Eine präventive antivirale Behandlung kann erwogen werden, obwohl bezüglich des Erfolgs bei asymptomatisch CMV-infizierten Feten zum heutigen Zeitpunkt keine Studien existieren.
- Zu B. Unter den oben genannten Voraussetzungen konnte in einer Studie gezeigt werden, dass 80 Prozent der CMV-infizierten Feten, bei denen keine schwerwiegenden fetalen ZNS-Befunde vorlagen, nach antiviraler Behandlung asymptomatisch geboren wurden [Leruez-Ville et al., 2016]. In historischen Kontrollen ohne antivirale Therapie lag die Rate der asymptomatisch geborenen Kinder bei 43 Prozent [Leruez-Ville und Ville, 2016; Ville und Leruez-Ville, 2021].
- Zu C. Wünschen die Eltern bei schwerwiegender CMV-Symptomatik (Tabelle A.1) des Fetus eine Fortsetzung der Schwangerschaft, kann die Gabe von Valgancilovir (900-1.800 mg/Tag, eindeutige Dosisempfehlungen können nicht angegeben werden) als Heilversuch erwogen werden. Unter den oben genannten Voraussetzungen konnte in Einzelfällen eine Verbesserung der Prognose erreicht werden [Contejean et al., 2023; DeNoble et al., 2020; Seidel et al. 2017; Welz et al, 2016].
- Zu D. Perinatalzentren sind die einzigen Einrichtungen, die die notwendige Expertise und Untersuchungsmöglichkeiten für das Neugeborene bereithalten (siehe Abschnitt 2.2, Tabelle B.3).

Hinweis: Sollte die Schwangere einen Schwangerschaftsabbruch wünschen, muss die Diskussion im Kontext des § 218 StGB sowie des Schwangerenkonfliktgesetzes geführt werden.

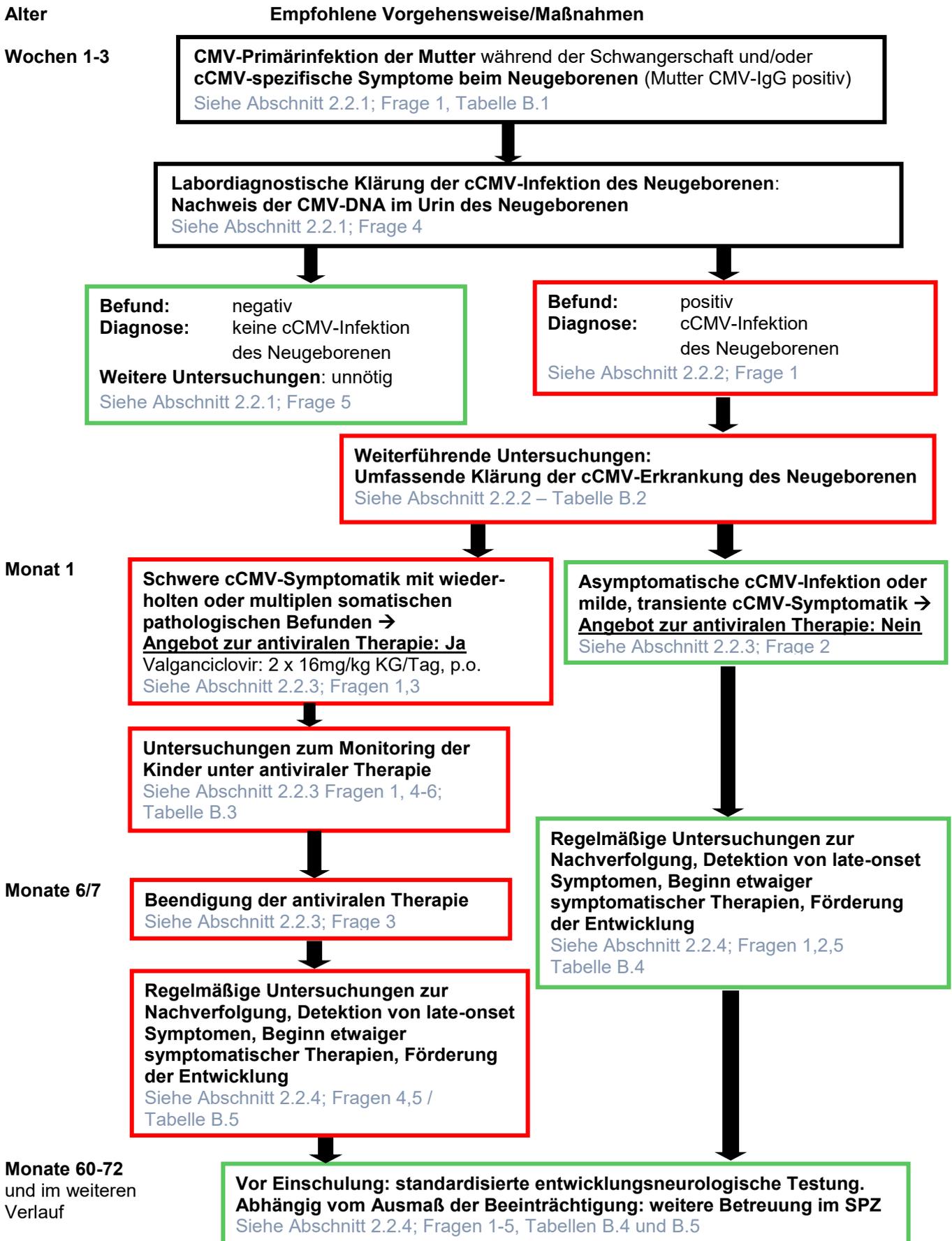
Literatur

- Cannie MM, Devlieger R, Leyder M, Claus F, Leus A, De Catte L, Cossey V, Foulon I, Van der Valk E, Foulon W, Cos T, Bernaert A, Oyen R, Jani JC. Congenital cytomegalovirus infection: contribution and best timing of prenatal MR imaging. *Eur Radiol.* 2016 Oct;26(10):3760-9. doi: 10.1007/s00330-015-4187-0. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26984434.
- Contejean A, Leruez-Ville M, Treluyer JM, Tsatsaris V, Ville Y, Charlier C, Chouchana L. Assessing the risk of adverse pregnancy outcomes and birth defects reporting in women exposed to ganciclovir or valganciclovir during pregnancy: a pharmacovigilance study. *J Antimicrob Chemother.* 2023 May 3;78(5):1265-1269. doi: 10.1093/jac/dkad087. PMID: 36964746.
- DeNoble AE, Saccoccio FM, Permar SR, Hughes BL. Prenatal treatment of congenital cytomegalovirus with valganciclovir: A Case Report. *Clin Infect Dis.* 2020 Dec 3;71(9):2506-2508. doi: 10.1093/cid/ciaa305. PMID: 32198512.
- Di Mascio D, Rizzo G, Khalil A, D'Antonio F; ENSO Working Group. Role of fetal magnetic resonance imaging in fetuses with congenital cytomegalovirus infection: multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Jan;61(1):67-73. doi: 10.1002/uog.26054. PMID: 36056700
- Fabbri E, Revello MG, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, Quarenghi A, Rustico M, Nicolini U, Ferrazzi E, Gerna G. Prognostic markers of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in fetal blood. *BJOG.* 2011 Mar;118(4):448-56. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02822.x. Epub 2010 Dec 24. PMID: 21199291.
- Hawkins-Villarreal A, Moreno-Espinosa AL, Eixarch E, Marcos MA, Martinez-Portilla RJ, Salazar L, Garcia-Otero L, Lopez M, Borrell A, Figueras F, Goncá A. Blood parameters in fetuses infected with cytomegalovirus according to the severity of brain damage and trimester of pregnancy at cordocentesis. *J Clin Virol.* 2019 Oct;119:37-43. doi: 10.1016/j.jcv.2019.08.008. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31473566.
- Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny JF, Couderc S, Jacquemard F, Ville Y. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Sep;215(3):342.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.052. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27063062.
- Leruez-Ville M, Ville Y. Optimum treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(5):479-88. doi: 10.1586/14787210.2016.1173540. PMID: 27043943.
- Leruez-Ville M, Ren S, Magny JF, Jacquemard F, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, Benard M, Pinquier D, Minodier P, Astruc D, Patural H, Ugolin M, Parat S, Guillois B, Garenne A, Parodi M, Bussières L, Stirnemann J, Sonigo P, Millischer AE, Ville Y. Accuracy of prenatal ultrasound screening to identify

- fetuses infected by cytomegalovirus which will develop severe long-term sequelae. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jan;57(1):97-104. doi: 10.1002/uog.22056. PMID: 32339337.
- Lipitz S, Elkan Miller T, Yinon Y, Weissbach T, De-Castro H, Hoffman C, Katorza E, Weisz B. Revisiting short- and long-term outcome after fetal first-trimester primary cytomegalovirus infection in relation to prenatal imaging findings. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Oct;56(4):572-578. doi: 10.1002/uog.21946. PMID: 31858642
- Mappa I, D'Antonio F, Khalil A, De Vito M, Alameddine S, Capannolo G, di Mascio D, Rizzo G; ENSO group. Prognostic value of amniotic fluid viral load to predict adverse outcome in pregnancies complicated by congenital cytomegalovirus infection: A multicenter study. *Fetal Diagn Ther.* 2023;50(1):1-7. doi: 10.1159/000528936. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36623501
- Picone O, Simon I, Benachi A, Brunelle F, Sonigo P. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* 2008 Aug;28(8):753-8. doi: 10.1002/pd.2037. PMID: 18551722.
- Romanelli RM, Magny JF, Jacquemard F. Prognostic markers of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Braz J Infect Dis.* 2008 Feb;12(1):38-43. doi: 10.1590/s1413-86702008000100009. PMID: 18553012.
- Seidel V, Feiterna-Sperling C, Siedentopf JP, Hofmann J, Henrich W, Bühner C, Weizsäcker K. Intrauterine therapy of cytomegalovirus infection with valganciclovir: review of the literature. *Med Microbiol Immunol.* 2017 Oct;206(5):347-354. doi: 10.1007/s00430-017-0512-3. PMID: 28733760
- Ville Y, Leruez-Ville M. Renal toxicity of high-dosage valganciclovir for secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection: a dose regimen-related issue. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Oct;58(4):637-638. doi: 10.1002/uog.24753. PMID: 34468055.

2.2 Neugeborene und Kinder

Übersicht: Management der cCMV-Infektion bei Neugeborenen und Kindern



2.2.1 Labordiagnostik der cCMV-Infektion bei Neugeborenen und Kindern

Hinweis: Die Ergebnisse der cCMV-Diagnostik sind die Grundlage für weitere apparative wie labordiagnostische Untersuchungen beim Neugeborenen (siehe Abschnitt 2.2.2). Diese sollen nur dann veranlasst werden, wenn die Ergebnisse der CMV-Primärdiagnostik eine cCMV-Infektion belegen.

Fragestellung 1: In welchen anamnestischen und/oder klinischen Kontexten soll bei Neugeborenen eine cCMV-Infektion labordiagnostisch abgeklärt werden?

Unterfragestellung 1.1: Bei welchen anamnestischen Konstellationen der Mutter?

Empfehlung:

- A. Wurde bei der Mutter während der Schwangerschaft eine CMV-Primärinfektion diagnostiziert, soll das Neugeborene bzgl. einer cCMV-Infektion labordiagnostisch untersucht werden.
- B. Wurde bei der Mutter während der Schwangerschaft eine CMV-Nicht-Primärinfektion (Reaktivierung, Reinfektion) diagnostiziert, soll das Neugeborene auf CMV getestet werden.
- C. Wenn bei der Mutter während der Schwangerschaft eine latente, zurückliegende CMV-Infektion (CMV-IgG-seropositiv) bekannt ist, soll das Neugeborene labordiagnostisch bzgl. einer cCMV-Infektion untersucht werden, wenn klinische Auffälligkeiten (siehe Abschnitt 2.2.1, Unterfragestellung 1.2) vorliegen, die mit einer cCMV-Infektion vereinbar sind.

Hinweis: Liegt ein aktueller, am besten peri- oder postpartal erhobener Befund zum CMV-Serostatus der Mutter vor und ist diese CMV-IgG seronegativ, dann ist die cCMV-Diagnostik beim Neugeborenen nicht notwendig.

Begründung:

- Zu A. Das Ergebnis der Untersuchung ermöglicht die Identifizierung cCMV-infizierter Neugeborener und damit die frühzeitige Aufnahme neonatologischer Diagnostik-, Therapie- und Vorsorgemaßnahmen [Lazarotto et al., 2020; Luck et al., 2017; Rawlinson et al., 2017].
- Zu B. cCMV-Infektionen, bei denen die Erreger im Rahmen von CMV-Nicht-Primärinfektionen übertragen werden, tragen abhängig von der regionalen mütterlichen CMV-Seroprävalenz zur Gesamt-Inzidenz der cCMV-Infektion Neugeborener bei, wobei Daten zur Häufigkeit und Schwere der kindlichen Erkrankung uneinheitlich sind [Demmler-Harrison und Miller, 2020; Lilleri et al., 2022; Maltezou et al., 2020].
- Zu C. Ein labordiagnostisches CMV-Screening aller Neugeborenen ist nicht etabliert. Die labordiagnostische Testung von Neugeborenen CMV-IgG-positiver Mütter soll durchgeführt werden, wenn sich bei den Neugeborenen klinische, apparative oder labordiagnostische Auffälligkeiten zeigen, die mit einer cCMV-Infektion vereinbar sind (siehe Tabelle B.1).

Unterfragestellung 1.2: Bei welchen Befunden/Auffälligkeiten des Neugeborenen?

Empfehlung:

- A. Eine labordiagnostische Testung soll bei Neugeborenen CMV-seropositiver Mütter erfolgen, wenn eines oder mehrere Symptome vorliegen, bei denen differentialdiagnostisch die cCMV-Infektion in Frage kommt (siehe Tabelle B.1).
- B. Eine labordiagnostische Testung des Neugeborenen bzgl. einer cCMV-Infektion sollte bereits in der Geburts- oder Kinderklinik erfolgen, wenn sich auch bei Kontrolle eines pathologischen Erstbefundes des Neugeborenenhörscreenings (UNHS) erneut auffällige Werte zeigen. Die labordiagnostische Abklärung der cCMV-Infektion soll frühestmöglich erfolgen und sollte bis spätestens Ende der dritten Lebenswoche (siehe auch Empfehlung zu Fragestellung 3, Abschnitt 2.2.1) abgeschlossen sein. Bei positivem CMV-Befund soll eine pädaudiologische Konfirmationsdiagnostik bis zum Tag 30 nach der Geburt abgeschlossen sein.
- C. Eine labordiagnostische Testung sollte bei Frühgeborenen CMV-seropositiver Mütter durchgeführt werden, die vor SSW 32 0/7 geboren sind und mit nicht sicher CMV-inaktiver Muttermilch ernährt werden. Dadurch ist später die sichere Unterscheidung zwischen einer konnatalen und einer durch die Muttermilch postnatal erfolgten CMV-Infektion möglich (siehe Abschnitt 2.5).

Begründung:

- Zu A. Das Ergebnis der Untersuchung ermöglicht die Identifizierung cCMV-infizierter Neugeborener und damit die frühzeitige Aufnahme neonatologischer Diagnostik-, Therapie- und Vorsorgemaßnahme [Halwachs-Baumann et al., 2002; Lazzarotto et al., 2020; Lanzieri et al., 2017; Luck et al., 2017; Pesch et al., 2021; Rawlinson et al., 2017]. Hinsichtlich der Inzidenz der Mikrozephalie bei cCMV-infizierten Neugeborenen existieren nur wenige Studien. In einer großen US-amerikanischen Populationsstudie war Mikrozephalie mindestens sieben Mal häufiger mit cCMV-Infektionen assoziiert als in der Normalpopulation [Messinger et al., 2020]. Auch eine Metaanalyse von verschiedenen Kohortenstudien zeigte eine signifikant höhere Prävalenz (Faktor ca. 2) der Mikrozephalie bei cCMV-infizierten Neugeborenen [Zhang et al., 2021]. Angesichts dieser aktuellen Daten und der ohnehin schlechten Prognose ist bei Mikrozephalie die labordiagnostische Klärung der cCMV-Infektion dringend empfohlen. Dies gilt insbesondere, wenn Mikrozephalie mit Hypotrophie (symmetrische Retardierung) gepaart ist [Luck et al., 2017; van der Weiden et al., 2011].
- Auch wenn nur wenige eindeutige Daten zur Inzidenz der cCMV-Infektion bei Neugeborenen mit Hypotrophie existieren, sollte eine cCMV-Testung bei Hypotrophie <P3 erwogen werden. Bei einer Gruppe von Reifgeborenen mit symptomatischer cCMV-Infektion war die Hypotrophie nicht mit langfristigen ZNS-Schädigungen assoziiert [Lanzieri et al., 2017]. Auch in einer vergleichenden Studie fand man, dass die cCMV-Infektion nicht signifikant häufiger bei hypotrophen Neugeborenen mit Geburtsgewichten <P10 bzw. <P3 nachgewiesen wurde [Simonazzi et al., 2014]. In einer Kohorte von 178 symptomatisch cCMV-infizierten Kindern fand sich hingegen gehäuft Hypotrophie (Geburtsgewicht < P10) verbunden mit Mikrozephalie (<P3) [Dreher et al., 2014]. Eine weitere Studie hält die cCMV-Testung der Neugeborenen bei einem erniedrigten Geburtsgewicht (ca. <P2,5) für berechtigt; die beiden betroffenen Kinder waren gleichzeitig auch mikrozephal [van der Weiden et al., 2011].
- Zu B. In verschiedenen Studien ist beschrieben, dass bei Neugeborenen mit auffälligem Hörscreening die Inzidenz der cCMV-Infektion erhöht ist. Sie liegt nach verschiedenen Studien zwischen 1,3 Prozent und 9,6 Prozent; der Anteil cCMV-bedingter Schwerhörigkeiten unter den im Hörscreening auffälligen Neugeborenen reichte dabei von 0,85 bis 7,6 Prozent [Ari-Even Roth et al., 2017; Beswick et al., 2019; Chung et al., 2022; Diener et al., 2017; Fowler et al., 2017; Yamamoto et al., 2020]. Ist der labordiagnostische CMV-DNA-Nachweis bei Neugeborenen mit auffälligem Hörscreening positiv, muss eine Konfirmationsdiagnostik (siehe Abschnitt 2.2.2) zur Abklärung des Verdachtes einer Hörstörung unverzüglich eingeleitet und mit hoher Priorität durchgeführt werden, um den

etwaigen Beginn einer antiviralen Therapie im Zeitraum von 30 Tagen nach der Geburt zu ermöglichen. Aufgrund dieses engen Zeitrahmens sollte die labordiagnostische Testung bereits in der Geburts-, der Kinderklinik oder im Rahmen der U2-Untersuchung erfolgen. So lag beispielsweise das Alter bei der Diagnose einer angeborenen beidseitigen Hörstörung in einer großen Kohorte in Deutschland bei 5,3 Monaten (Median), ein Zeitpunkt, der für die Einleitung einer antiviralen Therapie zu spät ist [Brockow et al., 2018].

Zu C. Nur in wenigen Studien wurde die Inzidenz der cCMV-Infektion bei Frühgeborenen mit derjenigen bei Reifgeborenen verglichen. Dabei war die Inzidenz der cCMV-Infektion bei Frühgeborenen nicht regelmäßig erhöht [DePasquale et al., 2012; Dreher et al., 2014; Lino et al., 2022; Turner et al., 2014; Yamamoto et al., 2001]. Allerdings ist bei kleinen Frühgeborenen (Gestationsalter < 32 Wochen oder Geburtsgewicht < 1.500g) CMV-seropositiver Mütter die Testung bezüglich einer cCMV-Infektion zu empfehlen, wenn die Kinder mit nicht sicher CMV-inaktiverter Muttermilch ernährt werden (siehe Abschnitt 2.2.5). Andernfalls kann im Verlauf des stationären Aufenthaltes die Differenzierung zwischen einer postnatalen Laktogen- und einer konnatal erfolgten CMV-Infektion unmöglich werden [Kadambari et al., 2020; Lüsebrink et al., 2020]. Diese Unterscheidung ist für die betroffenen Familien von entscheidender Bedeutung: So ist prognostisch die postnatale CMV-Infektion nicht mit einer *late-onset* Hörstörung assoziiert (siehe Abschnitt 2.2.4). Auch unterscheiden sich bei konnataler und postnataler CMV-Infektion sowohl Indikation wie Dauer einer etwaigen antiviralen Therapie (siehe auch Abschnitt 2.2.3).

Tabelle B.1: Symptome und Befunde, die bei Neugeborenen von CMV-seropositiven Müttern einzeln oder in Kombination bei einer cCMV-Infektion auftreten können und bei denen die labordiagnostische Abklärung der cCMV-Infektion **obligat** erfolgen soll. Bei einigen Befunden sollte die CMV-Testung **fakultativ** erwogen werden, wenn die Symptome nicht durch anderweitige Befunde gesichert erklärbar sind.

Klinische Zeichen	CMV-Testung	Literatur
Allgemeine Auffälligkeiten <ul style="list-style-type: none"> • Mikrozephalie < 3. Perzentile • Hypotrophie < 3. Perzentile • Frühgeburtlichkeit <32 SSW oder Geburtsgewicht < 1.500 g 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Obligat ➤ Fakultativ ➤ Fakultativ 	Imafaku et al., 2022; Gibson et al., 2008; Noyoloa et al., 2001 Lorenzoni et al., 2014; Pesch et al., 2021; Luck et al., 2017; Dreher et al., 2014, Ross und Boppana, 2005
Auffälligkeiten der Haut <ul style="list-style-type: none"> • Disseminierte Petechien • Erhöhtes direktes Bilirubin (Verdinikterus) • Purpura • „Blueberry-muffin“-Baby 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Obligat ➤ Obligat ➤ Obligat ➤ Obligat 	Pesch et al. 2021; Luck et al.; 2017, Dreher et al., 2014; Ross und Boppana 2005;

			Abdel-Latif und Sugo, 2010; Gaffin und Gallagher, 2007
Auffälligkeiten des zentralen Nervensystems (inkl. Hör- und Sehfunktion)	<ul style="list-style-type: none"> • Verdacht einer Schallempfindungsschwerhörigkeit bis Taubheit (Neugeborenen-Hörscreening) • Mikrozephalie (< 3. Perzentile) • Chorioretinitis inkl. retinale Narben • Optikusatrophie • Ventrikulomegalie • periventrikuläre Hyperechogenität, • Verkalkungen • Migrationsstörungen • Zysten 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Obligat 	<p>Pesch et al., 2021; Luck et al., 2017; Vande Walle et al., 2021; Kimberlin et al., 2015 Dreher et al., 2014; Fowler et al., 2017; Bilavsky et al., 2016; Bilavsky et al., 2015; Goderis et al., 2014; Jin et al., 2017; Alacorn et al., 2016; Fink et al., 2010; Manara et al., 2011; Kimberlin et al., 2003; Amir et al., 2010; Alacorn et al., 2013</p>
Klinisch-neurologische Störungen	<ul style="list-style-type: none"> • Neurologische Auffälligkeiten • Zerebrale Anfälle 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fakultativ ➤ Fakultativ, wenn keine andere Erklärung vorliegt 	<p>Pesch et al., 2021; Luck et al., 2017; Dreher et al., 2014</p>
Pathologien des Gastrointestinaltrakts	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatosplenomegalie • Hepatitis • Enteritis • Enterokolitis 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Obligat ➤ Obligat ➤ Fakultativ ➤ Fakultativ 	<p>Pesch et al., 2021; Dreher et al., 2014; Ross und Boppana 2005; Luck et al., 2017; Goelz et al., 2016</p>

Pathologien des Respirationstrakts	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fakultativ 	Coclite et al., 2013; Lee-Yoshimoto et al., 2018
Auffällige Laborwerte			
Klinische Chemie	<ul style="list-style-type: none"> • erhöhte GOT • erhöhte GPT • erhöhtes direktes Bilirubin 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Obligat ➤ Obligat ➤ Obligat 	Pesch et al., 2021; Dreher et al., 2014; Ross und Boppana, 2005; Luck et al., 2017 AWMF-Register Nr. 068/015
Blutbildveränderungen	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie • Neutropenie • Thrombozytopenie <120.000/ul, (ungeklärte Genese) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fakultativ ➤ Fakultativ ➤ Obligat, nach Ausschluss präanalytischer Fehlbestimmung 	Pesch et al., 2021; Dreher et al., 2014; Ross und Boppana, 2005; Gaffin und Gallagher, 2007; Abdel-Latif und Sugo, 2010; Luck et al., 2017; Wiedmeier et al., 2009
Liquor cerebrospinalis	<ul style="list-style-type: none"> • Pathologische Liquorbefunde 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fakultativ 	Zimmermann und Curtis, 2021; Goycochea-Valdivia et al., 2017; Czech-Kowalska et al., 2021; Kimberlin et al., 2003

Fragestellung 2: In welchem Kontext ist eine labordiagnostische Abklärung der cCMV-Infektion bei Neugeborenen nicht indiziert?

Empfehlung

- A. Das Neugeborene soll nicht labordiagnostisch bzgl. einer cCMV-Infektion untersucht werden, wenn keine der unter Fragestellung 1 (Tabelle B.1) aufgeführten Konstellationen zutreffen.
- B. Das Neugeborene soll nicht labordiagnostisch bzgl. einer cCMV-Infektion untersucht werden, wenn labordiagnostische Befunde zeigen, dass die Mutter zum Zeitpunkt der Geburt oder danach CMV-IgG seronegativ ist.

Begründung

- Zu A. Die labordiagnostische Untersuchung von Neugeborenen ohne CMV-spezifische Symptome oder Befunde (siehe Tabelle B.1) ist nicht notwendig, unnötige Untersuchungen des Neugeborenen sollen vermieden werden.
- Zu B. Ist die Mutter peri- oder postpartal CMV-IgG seronegativ, dann liegt bei ihr keine CMV-Infektion vor. Das Neugeborene kann folglich nicht konnatal CMV-infiziert sein.

Fragestellung 3: In welchem Zeitfenster soll die labordiagnostische Untersuchung des Neugeborenen bezüglich der cCMV-Infektion erfolgen?

Empfehlung:

Die labordiagnostische Testung des Neugeborenen soll so früh wie möglich nach Geburt, bevorzugt im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen während des geburtsbedingten Klinikaufenthaltes erfolgen. Falls sich das als nicht durchführbar erweist, dann soll die Untersuchung frühestmöglich, spätestens bis Ende der dritten Lebenswoche des Neugeborenen erfolgen.

Begründung:

Spätestens nach der dritten Lebenswoche kann der Nachweis der CMV-DNA im Urin des Neugeborenen eine postnatal erfolgte CMV-Primärinfektion durch Übertragung des Virus beim Stillen in der Milch der seropositiven Mutter anzeigen (Abschnitt 2.2.5). Folglich kann eine postnatale nicht mehr sicher von einer konnatalen CMV-Infektion unterschieden werden. Dies ist insofern relevant, als die postnatal erfolgte CMV-Infektion für immunkompetente Reifgeborene überwiegend ohne klinische Relevanz ist (siehe Abschnitt 2.2.4). Die möglichst frühe Abklärung wird empfohlen, weil bei laktogener Übertragung der CMV-DNA-Nachweis im Urin des Kindes - wenn auch selten - bereits in der 3. Lebenswoche möglich ist [Hamprecht und Jahn, 2007; Lee et al., 2022].

Fragestellung 4: Welche labordiagnostischen Befunde weisen eine cCMV-Infektion beim Neugeborenen nach?

Empfehlung:

- A. Die labordiagnostische Untersuchung soll mittels quantitativer PCR oder einem alternativen NAT-Testsystem durch Nachweis der CMV-DNA im Urin erfolgen. Falls die Gewinnung von Urin des Neugeborenen in der Geburtsklinik nicht möglich ist, kann der Nachweis in einer einfacher zu gewinnenden Speichelprobe (Abstrich der Wangenschleimhaut direkt postnatal vor einer Muttermilchmahlzeit) erfolgen. In jedem Fall soll der in der Speichelprobe erhobene Befund durch Analyse einer Urinprobe zum Nachweis oder Ausschluss der cCMV-Infektion bestätigt werden.
- B. Der labordiagnostische positive oder negative Befund für die cCMV-Infektion des Neugeborenen soll im Kinderuntersuchungsheft („Gelbes Heft“ für die Früherkennungsuntersuchungen U1-U9) dokumentiert werden.

Begründung:

- Zu A. Der Nachweis der CMV-DNA während der ersten drei Lebenswochen zeigt eine cCMV-Infektion des Neugeborenen an [de Vries et al., 2012; Halwachs-Baumann et al., 2002; Luck et al., 2017; Rawlinson et al., 2017]. Bei Verwendung einer Speichelprobe ist zu berücksichtigen, dass bei Nachweis einer niedrigen Viruslast (PCR-Analyse: CT-Werte > 34) diese auch durch Kontamination mit CMV-haltiger Muttermilch verursacht sein kann und keine cCMV-Infektion des Kindes beweist. Wegen dieser Möglichkeit für falsch positive, aber auch falsch negative Befunde, ist generell die Überprüfung eines CMV-DNA-Ergebnisses aus Speichel mittels Untersuchung des Urins notwendig [Exler et al., 2019, Schütz, 2021].
- Zu B. Die Kenntnis der cCMV-Infektion des Neugeborenen ist essentiell, um Anzeichen für verzögert einsetzende Symptome möglichst früh zu erkennen und entsprechend geeignete Diagnostik, Therapie- und Fördermaßnahmen einzuleiten. Ist eine cCMV-Infektion ausgeschlossen, müssen andere Ursachen der vorliegenden klinischen Symptomatik gesucht werden.

Fragestellung 5: Welche labordiagnostischen Befunde schließen eine cCMV-Infektion bei Neugeborenen aus?

Empfehlung:

Wenn keine CMV-DNA mittels quantitativer PCR oder entsprechender NAT-Methoden im Urin des Neugeborenen nachweisbar ist, dann sollen keine weiteren Untersuchungen zur Abklärung CMV-spezifischer Fragestellungen vorgenommen werden.

***Hinweis:** Zeigen labordiagnostische Befunde, dass die Mutter zum Zeitpunkt der Geburt oder später CMV-IgG seronegativ ist, dann liegt bei ihr weder eine CMV-Infektion, noch eine CMV-Latenz vor. Eine cCMV-Infektion ihres Neugeborenen ist damit ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 2.2.1, Fragestellung 2).*

Begründung:

Ist während der ersten drei Lebenswochen des Neugeborenen im Urin keine CMV-DNA nachweisbar, dann liegt keine cCMV-Infektion des Neugeborenen vor [Luck et al., 2017].

Fragestellung 6: Wie kann die Labordiagnose einer cCMV-Infektion bei Neugeborenen im Alter über 3 Wochen sowie bei Säuglingen und Kindern im Alter von über 3 Monaten gestellt werden?

Empfehlung:

- A. Bei Neugeborenen und Säuglingen, die älter als drei Wochen und jünger als drei Monate sind, soll bei CMV-DNA positivem Urinbefund der Nachweis der cCMV-Infektion durch eine CMV-DNA-Untersuchung (NAT, z.B. PCR) der Trockenblutfilterkarte (TBFK) des Neugeborenen-Screenings erfolgen.
- B. Bei Säuglingen und Kindern mit CMV-DNA Nachweis im Urin, die älter als drei Monate sind, kann die cCMV-Infektion auch durch eine CMV-DNA-Untersuchung (NAT, z.B. PCR) der Trockenblutfilterkarte des Neugeborenen-Screenings erfolgen, wenn sie noch verfügbar ist. Alternativ besteht die Möglichkeit, eventuell archiviertes Nabelschnurblut oder Plazentagewebe zum Nachweis der CMV-DNA mittels PCR einzusetzen.

***Hinweis:** Eine peripartal erhobene negative CMV-Serologie der Mutter schließt eine cCMV-Infektion ihres Neugeborenen aus (siehe Abschnitt 2.2.1, Fragestellung 5)*

Begründung:

- Zu A. Nach der dritten Lebenswoche ist es wegen der laktogenen CMV-Infektion nicht mehr möglich, durch Nachweis von CMV-DNA in einer Urinprobe des Neugeborenen zwischen konnatal oder postnatal erfolgter CMV-Infektion zu unterscheiden. Zur Diagnosestellung einer cCMV-Infektion kann z.B. die Trockenblutfilterkarte des Neugeborenen-Screenings herangezogen werden. Allerdings ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass aufgrund der unter anderem sehr geringen oder fehlenden Virämie die Aussagekraft der Testung der Trockenblutfilterkarte im Vergleich zur Testung des Urins in den ersten drei Lebenswochen geringer ist [AWMF-Leitlinie 093-01; Kadambari et al., 2011, 2020; Lüsebrink et al., 2021].
- Zu B. Bei positivem Nachweis von CMV-DNA im Urin des Kindes und bei CMV-Seropositivität der Mutter kann nach vollendeter dritter Lebenswoche und Entsorgung der Trockenblutfilterkarte die Diagnose nicht mehr sicher gestellt werden [Kadambari et al., 2011, 2020]. Im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern und den USA ist in Deutschland gesetzlich geregelt, die Trockenblutfilterkarte (früher: Guthrie-Testkarte) spätestens drei Monate nach Blutentnahme als Restblutprobe zu vernichten. Ob andere Proben zur Untersuchung vorliegen, muss im Einzelfall geprüft werden.

Literatur

- AWMF: S2k-Leitlinie: Cholestase im Neugeborenenalter, AWMF-Register Nr. 068/015. https://register.awmf.org/assets/guidelines/068-015l_S2k_Cholestase-im-Neugeborenenalter_2022-08.pdf
- AWMF: S2k-Leitlinie: Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen, AWMF-Register Nr. 093-001. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/093-001>
- Abdel-Latif Mel-A, Sugo E. Images in clinical medicine. Congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):833.
- Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabañas F, Hernanz A, Quero J, Garcia-Alix A. Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2013 Sep;163(3):828-34.
- Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabañas F, Quero J, García-Alix A. A Prognostic Neonatal Neuroimaging Scale for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Neonatology*. 2016;110(4):277-285.
- 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.
- Ari-Even Roth D, Lubin D, Kuint J, Teperberg-Oikawa M, Mendelson E, Strauss T, Barkai G. Contribution of targeted saliva screening for congenital CMV-related hearing loss in newborns who fail hearing screening. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Nov;102(6):F519-F524. doi: 10.1136/archdischild-2016-311859
- Beswick R, David M, Higashi H, Thomas D, Nourse C, Koh G, Koorts P, Jardine LA, Clark JE. Integration of congenital cytomegalovirus screening within a newborn hearing screening programme. *J Paediatr Child Health*. 2019 Nov;55(11):1381-1388. doi: 10.1111/jpc.14428. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30916438.
- Bilavsky E, Schwarz M, Pardo J, Attias J, Levy I, Haimi-Cohen Y, Amir J. Lenticulostriated vasculopathy is a high-risk marker for hearing loss in congenital cytomegalovirus infections. *Acta Paediatr*. 2015 Sep;104(9):e388-94.
- 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 May;101(5):433-8.
- Brockow I, Söhl K, Nennstiel U. Newborn Hearing Screening in Bavaria-Is It Possible to Reach the Quality Parameters? *Int J Neonatal Screen*. 2018 Jul 24;4(3):26. doi: 10.3390/ijns4030026.
- Chung PK, Schornagel F, Oudesluys-Murphy AM, et al Targeted screening for congenital cytomegalovirus infection: clinical, audiological and neuroimaging findings. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* Published Online First: 22 December 2022. doi: 10.1136/archdischild-2022-324699
- Coclite E, Di Natale C, Nigro G. Congenital and perinatal cytomegalovirus lung infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Nov;26(17):1671-5.
- Czech-Kowalska J, Jedlińska-Pijanowska D, Kasztelewicz B, Kłodzińska M, Pietrzyk A, Sarkaria E, Dunin-Wąsowicz D, Gradowska K, Niezgodna A, Gruszfeld D, Dobrzańska A. The Limitations of Cytomegalovirus DNA Detection in Cerebrospinal Fluid of Newborn Infants With Congenital CMV

- Infection: A Tertiary Care Neonatal Center Experience. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Sep 1;40(9):838-845. doi: 10.1097/INF.0000000000003205.
- de Vries JJ, van der Eijk AA, Wolthers KC, Rusman LG, Pas SD, Molenkamp R, Claas EC, Kroes AC, Vossen AC. Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2012 Feb;53(2):167-70.
- Demmler-Harrison GJ, Miller JA; Houston Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Maternal cytomegalovirus immune status and hearing loss outcomes in congenital cytomegalovirus-infected offspring. *PLoS One*. 2020 Oct 9;15(10):e0240172. doi: 10.1371/journal.pone.0240172
- DePasquale JM, Freeman K, Amin MM, Park S, Rivers S, Hopkins R, Cannon MJ, Dy B, Dollard SC. Efficient linking of birth certificate and newborn screening databases for laboratory investigation of congenital cytomegalovirus infection and preterm birth: Florida, 2008. *Matern Child Health J*. 2012 Feb;16(2):486-94. doi: 10.1007/s10995-010-0740-2.
- Diener ML, Zick CD, McVicar SB, Boettger J, Park AH. Outcomes From a Hearing-Targeted Cytomegalovirus Screening Program. *Pediatrics*. 2017 Feb;139(2):e20160789. doi: 10.1542/peds.2016-0789
- Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ, Boppana SB, Ross SA. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2014 Apr;164(4):855-9.
- Exler S, Daiminger A, Grothe M, Schalasta G, Enders G, Enders M. Primary cytomegalovirus (CMV) infection in pregnancy: Diagnostic value of CMV PCR in saliva compared to urine at birth. *J Clin Virol*. 2019. 117: p. 33-36.
- Fink KR, Thapa MM, Ishak GE, Pruthi S. Neuroimaging of pediatric central nervous system cytomegalovirus infection. *Radiographics*. 2010 Nov;30(7):1779-96.
- Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodruff JL, Cox E, Mohamed LS, Choo DI, Boppana SB; CHIMES Study. A Targeted Approach for Congenital Cytomegalovirus Screening Within Newborn Hearing Screening. *Pediatrics*. 2017 Feb;139(2). pii: e20162128. doi: 10.1542/peds.2016-2128. Epub 2017 Jan 3.
- Gaffin JM, Gallagher PG. Picture of the month. Blueberry muffin baby (extramedullary hematopoiesis) due to congenital cytomegalovirus infection. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007 Nov;161(11):1102-3.
- Gibson CS, Goldwater PN, MacLennan AH, Haan EA, Priest K, Dekker GA; South Australian Cerebral Palsy Research Group. Fetal exposure to herpesviruses may be associated with pregnancy-induced hypertensive disorders and preterm birth in a Caucasian population. *BJOG*. 2008 Mar;115(4):492-500. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01653.x.
- 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 Nov;134(5):972-82.
- Goelz R, Hamprecht K, Klingel K, Poets CF. Intestinal manifestations of postnatal and congenital cytomegalovirus infection in term and preterm infants. *J Clin Virol*. 2016 Oct;83:29-36. doi: 10.1016/j.jcv.2016.08.289. Epub 2016 Aug 10.
- Goycochea-Valdivia WA, Baquero-Artigao F, Del Rosal T, Frick MA, Rojo P, Echeverría MJ, Noguera-Julian A, Bringué X, Saavedra-Lozano J, Vives-Oñós I, Moliner E, Cilleruelo MJ, Cuadrado I, Colino E, Castells L, Tagarro A, Vilas J, Soler-Palacin P, Blázquez-Gamero D; Spanish Registry of Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection (REDICCMV) Study Group. Cytomegalovirus DNA Detection by Polymerase Chain Reaction in Cerebrospinal Fluid of Infants With Congenital Infection: Associations With Clinical Evaluation at Birth and Implications for Follow-up. *Clin Infect Dis*. 2017 May 15;64(10):1335-1342. doi: 10.1093/cid/cix105. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 15;65(8):1431-1433.
- Halwachs-Baumann G, Genser B, Pailer S, Engele H, Rosegger H, Schalk A, Kessler HH, Truschnig-Wilders M. Human cytomegalovirus load in various body fluids of congenitally infected newborns. *J Clin Virol*. 2002 Dec;25 Suppl 3:S81-7. doi: 10.1016/s1386-6532(02)00188-9. PMID: 12467781.
- Hamprecht K, Jahn G. Humanes Cytomegalovirus und kongenitale Infektion [Human cytomegalovirus and congenital virus infection]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007 Nov;50(11):1379-92. German. doi: 10.1007/s00103-007-0194-x.
- Imafuku H, Yamada H, Uchida A, Deguchi M, Shirakawa T, Sasagawa Y, Shi Y, Fujioka K, Morioka I, Tanimura K. Clinical and ultrasound features associated with congenital cytomegalovirus infection as potential predictors for targeted newborn screening in high-risk pregnancies. *Sci Rep*. 2020 Nov 12;10(1):19706. doi: 10.1038/s41598-020-76772-1.
- Jin H, Demmler-Harrison GJ, Coats DK, Paysse EA, Bhatt A, Edmond JC, Yen KG, Steinkuller P, Miller J; Congenital CMV Longitudinal Study Group. Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Apr 10. doi: 10.1097/INF.0000000000001599. [Epub ahead of print]
- Johnson JL, White KR, Widen JE, Gravel JS, Vohr BR, James M, Kennalley T, Maxon AB, Spivak L, Sullivan-Mahoney M, Weirather Y, Meyer S. A multisite study to examine the efficacy of the

- otoacoustic emission/automated auditory brainstem response newborn hearing screening protocol: introduction and overview of the study. *Am J Audiol.* 2005 Dec;14(2):S178-85. doi: 10.1044/1059-0889(2005/020). PMID: 16489862.
- 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(11): p. 723-728.
- Kadambari S, Whittaker E, Lyall H. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in extremely premature infants: how best to manage? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020 May;105(3):334-339. doi: 10.1136/archdischild-2019-317650. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31615830.
- Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, Ashouri N, Englund JA, Estrada B, Jacobs RF, Romero JR, Sood SK, Whitworth MS, Abzug MJ, Caserta MT, Fowler S, Lujan-Zilbermann J, Storch GA, DeBiasi RL, Han JY, Palmer A, Weiner LB, Bocchini JA, Dennehy PH, Finn A, Griffiths PD, Luck S, Gutierrez K, Halasa N, Homans J, Shane AL, Sharland M, Simonsen K, Vanchiere JA, Woods CR, Sabo DL, Aban I, Kuo H, James SH, Prichard MN, Griffin J, Giles D, Acosta EP, Whitley RJ; 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.
- Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, Jacobs RF, Vaudry W, Pass RF, Kiell JM, Soong SJ, Whitley RJ; 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 Jul;143(1):16-25.
- Kohmer, N., Nagel A, Berger A, Enders M, Hamprecht K, Korn K, Kortenbusch M, Überla K, Rabenau HF, Laboratory diagnosis of congenital CMV infection in newborns: Impact of pre-analytic factors. *J Clin Virol*, 2019. 115: p. 32-36.
- Lanzieri TM, Leung J, Caviness AC, Chung W, Flores M, Blum P, Bialek SR, Miller JA, Vinson SS, Turcich MR, Voigt RG, Demmler-Harrison G. Long-term outcomes of children with symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Perinatol.* 2017 Jul;37(7):875-880. doi: 10.1038/jp.2017.41.
- Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge ML, Foulon I, Luck S, Modrow S, Leruez-Ville M. Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts. *Front Pediatr.* 2020 Jan 31;8:13. doi: 10.3389/fped.2020.00013. PMID: 32083040; PMCID: PMC7006044.
- Lee-Yoshimoto M, Goishi K, Torii Y, Ono H, Mori T, Kashiwa N, Hosokawa S, Shichino H. Congenital Cytomegalovirus Pneumonitis and Treatment Response Evaluation Using Viral Load during Ganciclovir Therapy: a Case Report. *Jpn J Infect Dis.* 2018 Jul 24;71(4):309-311. doi: 10.7883/yoken.JJID.2017.577.
- Lee JE, Han YS, Sung TJ, Kim DH, Kwak BO. Clinical presentation and transmission of postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants. *Front Pediatr.* 2022 Nov 21;10:1022869. doi: 10.3389/fped.2022.1022869.
- Lilleri D, Tassis B, Pagni L, Ronchi A, Pietrasanta C, Spinillo A, Arossa A, Achille C, Vergani P, Ornaghi S, Riboni S, Cavoretto P, Candiani M, Gaeta G, Prefumo F, Fratelli N, Fichera A, Vignali M, Prun ABD, Fabbri E, Cetin I, Locatelli A, Consonni S, Rutolo S, Miotto E, Savasi V, Di Giminiani M, Cromi A, Binda S, Fiorina L, Furione M, Cassinelli G, Klersy C; CHILd Study group. Prevalence, outcome, and prevention of congenital cytomegalovirus infection in neonates born to women with preconception immunity (CHILd study). *Clin Infect Dis.* 2022 Jun 19;ciac482. doi: 10.1093/cid/ciac482. Epub ahead of print. PMID: 35717635.
- Lino JF, Diniz LMO, Rezende LG, Costa VFT, Romanelli RMC. Diagnosis of congenital infections in premature, low-birthweight newborns with intrauterine growth restriction caused by cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), Parvo-B 19, and Zika virus: a systematic review. *J Perinat Med.* 2022 Apr 18;50(7):993-1000. doi: 10.1515/jpm-2021-0244.
- Lorenzoni F, Lunardi S, Liumbruno A, Ferri G, Madrigali V, Fiorentini E, Forli F, Berrettini S, Boldrini A, Ghirri P. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection in preterm and small for gestational age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Oct;27(15):1589-93. doi: 10.3109/14767058.2013.871253.
- Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, Capretti MG, Cilleruelo MJ, Curtis N, Garofoli F, Heath P, Iosifidis E, Klein N, Lombardi G, Lyall H, Nieminen T, Pajkrt D, Papaevangelou V, Posfay-Barbe K, Puhakka L, Roilides E, Rojo P, Saavedra-Lozano J, Shah T, Sharland M, Saxen H, Vossen ACTM; ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Dec;36(12):1205-1213. doi: 10.1097/INF.0000000000001763. PMID: 29140947.

- Lüsebrink N, Kieslich M, Rabenau HF, Schlößer RL, Buxmann H. Retrospectively diagnosing congenital cytomegalovirus infections in symptomatic infants is challenging. *Acta Paediatr.* 2021 Jan;110(1):197-202. doi: 10.1111/apa.15305.
- Maltezou PG, Kourlaba G, Kourkouni E, Luck S, Blázquez-Gamero D, Ville Y, Lilleri D, Dimopoulou D, Karalexi M, Papaevangelou V. Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020 Aug;129:104518. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104518. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32622333.
- Manara R, Balao L, Baracchini C, Drigo P, D'Elia R, Ruga EM. Brain magnetic resonance findings in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Radiol.* 2011 Aug;41(8):962-70.
- Messinger CJ, Lipsitch M, Bateman BT, He M, Huybrechts KF, MacDonald S, Mogun H, Mott K, Hernández-Díaz S. Association Between Congenital Cytomegalovirus and the Prevalence at Birth of Microcephaly in the United States. *JAMA Pediatr.* 2020 Dec 1;174(12):1159-1167. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.3009. PMID: 32926077; PMCID: PMC7490747.
- Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, Rozelle J, Turcich M, Llorente AM, Sellers-Vinson S, Reynolds A, Bale JF Jr, Gerson P, Yow MD; Houston Congenital CMV Longitudinal Study Group. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2001 Mar;138(3):325-31. doi: 10.1067/mpd.2001.112061.
- Pesch MH, Kuboushek K, McKee MM, Thorne MC, Weinberg JB. Congenital cytomegalovirus infection. *BMJ.* 2021 Jun 3;373:n1212. doi: 10.1136/bmj.n1212.
- Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, Daly K, Doutré S, Gibson L, Giles ML, Greenlee J, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasanthiran P, Schleiss MR, Shand AW, van Zuylen WJ. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jun;17(6):e177-e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28291720.
- Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 44–9.
- Ross DS, Holstrum WJ, Gaffney M, Green D, Oyler RF, Gravel JS. Hearing screening and diagnostic evaluation of children with unilateral and mild bilateral hearing loss. *Trends Amplif.* 2008 Mar;12(1):27-34. doi: 10.1177/1084713807306241. PMID: 18270176; PMCID: PMC4111446.
- Schütz LK. Hörscreening getriggerte Untersuchung Neugeborener auf das Vorliegen kongenitaler Infektionen mit dem humanen Zytomegalievirus – eine Pilotstudie. Dissertationsschrift des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. 2021
- Simonazzi G, Curti A, Murano P, Cervi F, Contoli M, Lazzarotto T, Capretti MG, Rizzo N, Guerra B. Congenital cytomegalovirus infection and small for gestational age infants. *Prenat Diagn.* 2014 Aug;34(8):765-9. doi: 10.1002/pd.4362. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24665022.
- Turner KM, Lee HC, Boppana SB, Carlo WA, Randolph DA. Incidence and impact of CMV infection in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2014 Mar;133(3):e609-15. doi: 10.1542/peds.2013-2217
- van der Weiden S, de Jong EP, Te Pas AB, Middeldorp JM, Vossen AC, Rijken M, Walther FJ, Lopriore E. Is routine TORCH screening and urine CMV culture warranted in small for gestational age neonates? *Early Hum Dev.* 2011 Feb;87(2):103-7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.11.005
- Vande Walle C, Keymeulen A, Schiettecatte E, Acke F, Dhooge I, Smets K, Herregods N. Brain MRI findings in newborns with congenital cytomegalovirus infection: results from a large cohort study. *Eur Radiol.* 2021 Oct;31(10):8001-8010. doi: 10.1007/s00330-021-07776-2
- Wiedmeier SE, Henry E, Burnett J, Anderson T, Christensen RD. Thrombocytosis in neonates and young infants: a report of 25 patients with platelet counts of > or = 1000000 microl(-1). *J Perinatol.* 2010 Mar;30(3):222-6. doi: 10.1038/jp.2009.146. Epub 2009 Oct 1. PMID: 19798040.
- Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Cristina P, Pinto G, Moraes Figueiredo LT, Jorge SM. Congenital cytomegalovirus infection in preterm and full-term newborn infants from a population with a high seroprevalence rate. *Pediatr Infect Dis J.* 2001 Feb;20(2):188-92. doi: 10.1097/00006454-200102000-00014. PMID: 11224840.
- Yamamoto AY, Anastasio ART, Massuda ET, Isaac ML, Manfredi AKS, Cavalcante JMS, Carnevale-Silva A, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Mussi-Pinhata MM. Contribution of Congenital Cytomegalovirus Infection to Permanent Hearing Loss in a Highly Seropositive Population: The Brazilian Cytomegalovirus Hearing and Maternal Secondary Infection Study. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 17;70(7):1379-1384. doi: 10.1093/cid/ciz413
- Zhang L, Li Z, Han X, Du H, Cao Y, Liu Y, Wang W. Association between Congenital Cytomegalovirus Infection and Brain Injury in Neonates: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Behav Neurol.* 2021 Oct 15;2021:9603660. doi: 10.1155/2021/9603660. PMID: 34691283; PMCID: PMC8536451.
- Zimmermann P, Curtis N. Normal Values for Cerebrospinal Fluid in Neonates: A Systematic Review. *Neonatology.* 2021;118(6):629-638. doi: 10.1159/000517630. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34818234.

2.2.2 Weiterführende Diagnostik zur Abklärung der cCMV-Infektion des Neugeborenen

Fragestellung 1: Welche weitergehenden Untersuchungen sollen zur umfassenden Abklärung bei Neugeborenen mit bewiesener cCMV-Infektion durchgeführt werden?

Empfehlung:

Zur vollständigen Erfassung von Symptomen, die mit der cCMV-Infektion des Neugeborenen assoziiert sind, sollen bei allen Neugeborenen mit positivem CMV-DNA-Nachweis im Urin der ersten drei Lebenswochen unabhängig von klinischen Auffälligkeiten (siehe Abschnitt 2.2.2) weitere Untersuchungen durchgeführt werden (Tabelle B.2).

Begründung:

Die möglichst umfassende Abklärung des Erkrankungsbilds ist für das Management und die Behandlung der Symptome notwendig. Sie legt die Grundlage für die mögliche Einleitung einer kausalen antiviralen Therapie und deren Kontrolle (siehe Themenkomplex in Abschnitt 2.2.3), sowie für weitere symptomatische Therapiemaßnahmen zur Förderung der Entwicklung der Säuglinge und zur Nachsorge bei den Kindern (siehe Abschnitt 2.2.4).

Fragestellung 2: Bei welchen Symptomen und Befunden sollte jenseits der Neugeborenenperiode an eine cCMV-Infektion gedacht werden?

Empfehlung:

- A. Treten Symptome, die auf eine cCMV-Infektion deuten können, erstmals bei Säuglingen und Kindern im Alter von mehr als 3 Wochen auf, soll die cCMV-Infektion durch labordiagnostische Untersuchung der Trockenblutfilterkarte des Neugeborenen-Screenings geklärt werden, wenn die Mutter seropositiv ist und im Urin des Kindes CMV nachgewiesen wird. (siehe 2.2.1, Fragestellung 6).
- B. Unabhängig von der Verfügbarkeit der Trockenblutfilterkarte sollte insbesondere bei Auftreten von Hörstörungen und weiteren für eine cCMV-Infektion typischen Symptomen das Erkrankungsbild differentialdiagnostisch und altersentsprechend möglichst vollständig geklärt werden.
Hinweis: Eine negative CMV-Serologie der Mutter oder des Kindes schließen eine cCMV-Infektion des Kindes aus (siehe Abschnitt 2.2.1, Fragestellung 5).
- C. Wurde die cCMV-Labordiagnostik bereits während der ersten drei Lebenswochen durchgeführt, soll die Untersuchung der Trockenblutfilterkarte des Neugeborenen-Screenings entfallen. Zeigte die Labordiagnostik ein negatives Ergebnis für CMV-DNA im Urin, dann sind die Symptome (im Rahmen der Messgenauigkeit des Testes) nicht durch eine cCMV-Infektion verursacht. Zeigte die Testung während der ersten drei Lebenswochen hingegen ein positives Ergebnis, dann kann es sich um ein verzögertes Einsetzen (*late-onset*) der Symptome einer cCMV-Infektion handeln.

Begründung:

Zu A. Die Fragestellung der konnatal erfolgten CMV-Infektion kann sicher nur durch labordiagnostische Testung des Neugeborenen während der ersten drei Lebenswochen oder mit etwas geringerer Sensitivität aus der Trockenblutfilterkarte des Neugeborenen-Screenings beantwortet werden [Leber, 2024]. Wenn sie oder anderes Untersuchungsmaterial nicht mehr verfügbar sind, dann ist die Differenzierung zwischen konnataler CMV- und postnataler CMV-Infektion nicht mehr möglich. Gestillte Säuglinge von CMV-seropositiven Müttern können postnatal durch Übertragung von CMV in der Muttermilch infiziert werden. Die postnatale Infektion immunkompetenter Säuglinge ist in der Regel asymptomatisch und ohne Folgen.

- Zu B. Treten bei Säuglingen und Kindern seropositiver Mütter im Alter ab drei Wochen Symptome auf, die auf eine cCMV-Infektion deuten können, ist es für die Prognose und die Einleitung von entsprechend sinnvollen Therapiemaßnahmen notwendig, das Erkrankungsbild umfassend zu klären (siehe Tabelle B.2).
- Zu C. Treten Symptome oder Befunde bei cCMV-infizierten Säuglingen oder Kindern erstmals nach der Neugeborenenperiode auf, kann es sich um eine Spätmanifestation einer cCMV-Erkrankung handeln. Dieses verzögerte Auftreten ist insbesondere für die Entwicklung von Hörstörungen bei ca. 10 Prozent der asymptomatisch cCMV-infizierten Säuglinge beschrieben [Bartlett et al., 2017; Goderis et al., 2014; Lanzieri et al., 2017; Pasternak et al., 2019; Salomè et al., 2020; Vos et al., 2021].

Tabelle B.2: Weiterführende Untersuchungen zur umfassenden Klärung des Erkrankungsbildes bei Neugeborenen mit bewiesener cCMV-Infektion.

Art der Untersuchung	Zu untersuchende Patienten	Durchzuführende Untersuchung	Literatur
Klinische Untersuchungen	Alle	<ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung mit neurologischem Status • Somatogramm (Länge, Gewicht, Kopfumfang; mit Perzentilen) 	Gandhi et al., 2010; Kadambari et al., 2011
Labordiagnostik			
Blut (EDTA-Gesamtblut und /oder Serum)	Alle	<ul style="list-style-type: none"> • Großes Blutbild, Retikulozyten • Bilirubin (gesamt und direkt) • Leberwerte (GOT/GTP/gGT) • Nierenwerte (Kreatinin): vor geplanter antiviraler Therapie • Quantitativer Nachweis von CMV-DNA (Ausgangsbefund vor möglicher antiviraler Therapie und vor geplanten Verlaufskontrollen) 	Lim und Lyall, 2017 Luck et al., 2017
Liquor*	Fakultativ (siehe Hinweis*):	<ul style="list-style-type: none"> • Quantitativer Nachweis von CMV-DNA • Bestimmung von Liquor-Gesamteiweiß, Zellzahl, Zelldifferenzierung 	Goycochea-Valdivia et al., 2017 Rawlinson et al., 2017 Czech-Kowalska et al., 2021 Zimmermann und Curtis, 2021
Apparative Diagnostik			
Ultraschall	Alle	ZNS-Untersuchung zur Abklärung von zerebralen Fehlbildungen (mögliche Befunde): <ul style="list-style-type: none"> • Ventrikulomegalie • periventrikuläre Verkalkungen • Zysten im Parenchym • Zerebellum-Hypoplasie • Hinweise auf Störungen der 	De Vries et al., 2004 Luck et al., 2017 Oosterom et al., 2015

		<p>Gehirnentwicklung (z.B. Polymicrogyrie, Lissenzephalie, Schizenzephalie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subependymale und germinolytische Zysten, • Lentrikulostriatale Vaskulopathie (unspezifisch) • Periventrikuläre Hyperechogenität 	
	Alle	<p>Abdomen-Untersuchung zur Abklärung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatosplenomegalie • Hepatitis 	Kadambari et al., 2011
Hörtest**	Alle	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Messung von Hirnstammpotentialen (BERA, ASSR) mit Schwellenbestimmung, • diagnostische Messung von otoakustischen Emissionen (TEOAE und DPOAE) • ggf. Tympanometrie (1000 Hz) 	Hoth, 1996; Hoth et al., 2012; Foulon et al., 2015, 2019; Fowler et al., 2017; JCIH, 2019
Augenuntersuchung	Alle	<p>Ophthalmoskopie zur Abklärung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retinitis • Chorioretinitis, • Optikusatrophie • Narbenbildung der Retina 	Luck et al., 2017 Rawlinson et al., 2017
Magnetresonanztomographie***	Obligat. Wenn für die Therapieentscheidung notwendig in der Neonatalphase, sonst im weiteren Verlauf.	<p>MRT zur Abklärung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migrationsstörungen wie Heterotopien, Polymikrogyrie, Lissencephalie • Zysten im Parenchym • Cerebellumhypoplasie • Hippocampus-Dysplasie • Hyperintensität der weißen Substanz 	Capretti et al., 2014; De Vries et al., 2004; Keymeulen et al., 2022; Manara et al., 2011; Oosterom et al., 2015; Smiljkovic et al., 2019; Vande Walle et al., 2021
Röntgen****	Fakultativ bei entsprechender Symptomatik.	<ul style="list-style-type: none"> • Thorax-Aufnahme • Abdomen-Aufnahme 	Coclite et al., 2013; Goelz et al., 2016; Lee-Yoshimoto et al., 2018

Spezielle Hinweise zu Tabelle B.2:

* Aufgrund der aktuellen Literatur soll die Frage einer Liquorpunktion beim Neugeborenen zur labordiagnostischen Abklärung einer cCMV-Enzephalitis mittels NAT-Nachweis von CMV-DNA im Liquor individuell abgewogen werden. Nach aktueller Datenlage ist der CMV-DNA-Nachweis im Liquor nur bei schweren Erkrankungsformen mit ZNS-Beteiligung positiv [Czech-Kowalska et al., 2021; Goycochea-Valdivia et al., 2017; Zimmermann und Curtis, 2021]. Wenn die Indikation zur antiviralen Therapie bereits aufgrund anderer Symptome und Befunde gestellt wurde, ist für diese Fragestellung die Liquorpunktion verzichtbar, sie sollte nicht routinemäßig eingesetzt werden. Eine Ausnahme wäre eine wissenschaftliche Fragestellung. Die ECCI-Leitlinie spricht keine Empfehlung für die Untersuchung des Liquors aus [Leruez-

Ville et al., 2024]. Zur Einschätzung des Stellenwertes der Bestimmung des CMV-spezifischen Antikörper-Indexes im Liquor existiert keine aktuelle Literatur.

- ** Bei cCMV-infizierten Neugeborenen sollte zum Nachweis einer sensorineuralen Schwerhörigkeit die diagnostische, frequenzspezifische Schwellenbestimmung mittels Hirnstammpotenzialen (BERA, ASSR) und die diagnostische Messung otoakustischer Emissionen (TEOAE und DPOAE) eingesetzt werden. Automatisierte Screening-Methoden (aTEOAE, aABR) sind dazu nicht geeignet, da sie keine quantitative und frequenzspezifische Bestimmung des Hörvermögens erlauben.
Die Diagnose einer sensorineuralen Schwerhörigkeit sollte im Hinblick auf die Indikation einer antiviralen Therapie zweifelsfrei belegt sein. Wird ein Hörverlust festgestellt, soll eine Schallleitungsschwerhörigkeit ausgeschlossen oder ihr Anteil quantifiziert werden. Neben der ohrmikroskopischen und tympanometrischen Untersuchung der Mittelohrfunktion (1.000 Hz-, Breitband-, Multifrequenztympanometrie) und der möglicherweise notwendigen Drainage von Paukenergüssen sollten Hirnstammpotentiale dazu gegebenfalls nicht nur in Luft-, sondern auch in Knochenleitung gemessen werden [Hoth, 1996; Hoth et al., 2012; Foulon et al., 2015; Johnson et al., 2005; AWMF S2K-Leitlinie „Periphere Hörstörungen im Kindesalter“, 2013].
- *** Die aktuelle Datenlage unterstützt zunehmend die Durchführung eines zerebralen MRT zusätzlich zur Ultraschalluntersuchung, wobei sich beide Untersuchungen ergänzen. Insbesondere Migrationsstörungen und Auffälligkeiten der weißen Substanz werden in der Ultraschalluntersuchung nicht detektiert. Bisher liegt keine Studie vor, die valide zeigen konnte, unter welchen Voraussetzungen auf eine MRT verzichtet werden kann. Die ideale Abklärung der cCMV-Infektion schließt aus Sicht der Leitliniendelegierten daher beide Untersuchungen ein [Keymeulen et al., 2022; Vande Walle et al., 2021]) Bei ansonsten asymptomatischen cCMV-infizierten Patienten soll die cMRT während der Neugeborenenperiode durchgeführt werden (regelmäßig ohne Narkose in *feed-and-sleep*), um bei entsprechenden Pathologien des ZNS eine zeitgerechte Therapie initiieren zu können (siehe Abschnitt 2.2.3). In denjenigen Fällen, bei denen die Therapieentscheidung aus anderen Gründen bereits erfolgt ist, kann die MRT-Untersuchung auch später durchgeführt werden. Eine craniale Computertomographie bringt keine weiteren diagnostischen Erkenntnisse [de Vries et al., 2004], sie ist strahlenbelastend und verzichtbar.
- **** Röntgenaufnahmen des Thorax und des Abdomens sind bei entsprechender klinischer Symptomatik sinnvoll. Das gilt vor allem bei Pneumonie, blutig-schleimiger Enterocolitis, Darmdilatation und -perforation etc..

Literatur

- AWMF-Leitlinie 049–010: S2k-Leitlinie Periphere Hörstörungen im Kindesalter, 2013; <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/049-010>
- Bartlett AW, McMullan B, Rawlinson WD, Palasanthiran P. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review. *Rev Med Virol.* 2017 Sep 6. doi: 10.1002/rmv.1938
- Capretti MG, Lanari M, Tani G, Ancora G, Sciutti R, Marsico C, Lazzarotto T, Gabrielli L, Guerra B, Corvaglia L, Faldella G. Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev.* 2014 Mar;36(3):203-11. doi: 10.1016/j.braindev.2013.04.001.
- Coclite E, Di Natale C, Nigro G. Congenital and perinatal cytomegalovirus lung infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Nov;26(17):1671-5. doi: 10.3109/14767058.2013.794207. Epub 2013 May 9. PMID: 23570320.
- Czech-Kowalska J, Jedlińska-Pijanowska D, Kasztelewicz B, Kłodzińska M, Pietrzyk A, Sarkaria E, Dunin-Wąsowicz D, Gradowska K, Niezgodna A, Gruszczyńska D, Dobrzańska A. The Limitations of Cytomegalovirus DNA Detection in Cerebrospinal Fluid of Newborn Infants With Congenital CMV Infection: A Tertiary Care Neonatal Center Experience. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Sep 1;40(9):838-845. doi: 10.1097/INF.0000000000003205. PMID: 34285168.
- de Vries LS, Gunardi H, Barth PG, Bok LA, Verboon-Macolek MA, Groenendaal F. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics.* 2004 Apr;35(2):113-9. doi: 10.1055/s-2004-815833
- Foulon, I., Vleurinck, L., Kerkhofs K., Gordts, F. Hearing configuration in children with cCMV infection and proposal of a flow chart for hearing evaluation, *International Journal of Audiology*, 2015, 54:10, 714-719, DOI: 10.3109/14992027.2015.1046506.

- Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, Lichtert E, Verbruggen K, Piérard D, Camfferman FA, Gucciardo L, Gordts F. Hearing Loss With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2019 Aug;144(2):e20183095. doi: 10.1542/peds.2018-3095. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31266824.
- Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodruff JL, Cox E, Mohamed LS, Choo DI, Boppana SB; CHIMES Study. A Targeted Approach for Congenital Cytomegalovirus Screening Within Newborn Hearing Screening. *Pediatrics*. 2017 Feb;139(2):e20162128. doi: 10.1542/peds.2016-2128. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28049114 ; PMCID: PMC5260148.
- Gandhi RS, Fernandez-Alvarez JR, Rabe H. Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach. *Acta Paediatr*. 2010; 99:509–15.
- 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 Nov;134(5):972-82. doi: 10.1542/peds.2014-1173.
- Goelz R, Hamprecht K, Klingel K, Poets CF. Intestinal manifestations of postnatal and congenital cytomegalovirus infection in term and preterm infants. *J Clin Virol*. 2016 Oct;83:29-36. doi: 10.1016/j.jcv.2016.08.289. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27529309.
- Goycochea-Valdivia WA, Baquero-Artigao F, Del Rosal T, Frick MA, Rojo P, Echeverría MJ, Noguera-Julian A, Bingué X, Saavedra-Lozano J, Vives-Oñós I, Moliner E, Cilleruelo MJ, Cuadrado I, Colino E, Castells L, Tagarro A, Vilas J, Soler-Palacin P, Blázquez-Gamero D; Spanish Registry of Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection (REDICCMV) Study Group. Cytomegalovirus DNA Detection by Polymerase Chain Reaction in Cerebrospinal Fluid of Infants With Congenital Infection: Associations With Clinical Evaluation at Birth and Implications for Follow-up. *Clin Infect Dis*. 2017 May 15;64(10):1335-1342. doi: 10.1093/cid/cix105. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 15;65(8):1431-1433. PMID: 28158709.
- Hoth S.. Der Einfluss von Innenohrstörungen auf verzögerte otoakustische Emissionen (TEOAE) und Distorsionsprodukte (DPOAE). *Laryngorhinootologie*. 1996 Dec;75(12):709-18. German. doi: 10.1055/s-2007-997664
- Hoth S, Janssen T, Mühler R, Walger M, Wiesner T. Empfehlungen der AGERA zum Einsatz objektiver Hörprüfmethoden im Rahmen der pädaudiologischen Konfirmationsdiagnostik (Follow-up) nach nicht bestandenem Neugeborenen-Hörscreening [Objective hearing tests in pediatric audiology: AGERA recommendations for follow-up diagnosis in infants that fail newborn hearing screening tests]. *HNO*. 2012 Dec;60(12):1100-2. German. doi: 10.1007/s00106-012-2619-6. PMID: 23202868.
- 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(11):723-8.
- Keymeulen A, De Leenheer E, Casaer A, Cossey V, Herregods N, Laroche S, Mahieu L, Van Mol C, Vanhaesebrouck S, Walle CV, Smets K. Cranial ultrasound and MRI: complementary or not in the diagnostic assessment of children with congenital CMV infection? *Eur J Pediatr*. 2022 Mar;181(3):911-920. doi: 10.1007/s00431-021-04273-y. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34636957.
- JCIH, The Joint Committee on Infant Hearing (2019). Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Journal of Early Hearing Detection and Intervention*, 4(2), 1-44. DOI: <https://doi.org/10.15142/fptk-b748>
- Johnson JL, White KR, Widen JE, Gravel JS, James M, Kennalley T, Maxon AB, Spivak L, Sullivan-Mahoney M, Vohr BR, Weirather Y, Holstrum J. A multicenter evaluation of how many infants with permanent hearing loss pass a two-stage otoacoustic emissions/automated auditory brainstem response newborn hearing screening protocol. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):663-72. doi: 10.1542/peds.2004-1688. PMID: 16140706.
- Lanzieri TM, Chung W, Flores M, Blum P, Caviness AC, Bialek SR, Grosse SD, Miller JA, Demmler-Harrison G; Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Hearing Loss in Children With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2017 Mar;139(3):e20162610. doi: 10.1542/peds.2016-2610
- Leber AL. Maternal and congenital human cytomegalovirus infection: laboratory testing for detection and diagnosis. *J Clin Microbiol*. 2024 Apr 10;62(4):e0031323. doi: 10.1128/jcm.00313-23. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38391188; PMCID: PMC11005381.
- Lee-Yoshimoto M, Goishi K, Torii Y, Ito Y, Ono H, Mori T, Kashiwa N, Hosokawa S, Shichino H. Congenital Cytomegalovirus Pneumonitis and Treatment Response Evaluation Using Viral Load during Ganciclovir Therapy: a Case Report. *Jpn J Infect Dis*. 2018 Jul 24;71(4):309-311. doi: 10.7883/yoken.JJID.2017.577. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29709989.
- Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lillier D, Blázquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, Foulon I, Fourgeaud J, Gonce A, Jones CE, Klapper P, Krom A, Lazzarotto T, Lyall H, Paixao P, Papaevangelou V, Puchhammer E, Sourvinos G, Vallely P, Ville Y, Vossen A. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Apr 1;40:100892. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100892. PMID: 38590940; PMCID: PMC10999471.

- Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus – who, when, what-with and why to treat? *Journal of Infection* (2017) 74, S89–S94.
- Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, Capretti MG, Cilleruelo MJ, Curtis N, Garofoli F, Heath P, Iosifidis E, Klein N, Lombardi G, Lyall H, Nieminen T, Pajkrt D, Papaevangelou V, Posfay-Barbe K, Puhakka L, Roilides E, Rojo P, Saavedra-Lozano J, Shah T, Sharland M, Saxen H, Vossen ACTM; ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Dec;36(12):1205-1213. doi: 10.1097/INF.0000000000001763. PMID: 29140947.
- Manara R, Balao L, Baracchini C, Drigo P, D'Elia R, Ruga EM. Brain magnetic resonance findings in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Radiol*. 2011 Aug;41(8):962-70. doi: 10.1007/s00247-011-2120-5.
- Oosterom N, Nijman J, Gunkel J, Wolfs TF, Groenendaal F, Verboon-Macielek MA, de Vries LS. Neuroimaging findings in infants with congenital cytomegalovirus infection: relation to trimester of infection. *Neonatology*. 2015;107(4):289-96. doi: 10.1159/000375439. Epub 2015 Mar 10. PMID: 25790782.
- Pasternak Y, Attias J, Ely N, Amir J, Bilavsky E. No risk factors for late-onset hearing loss in asymptomatic congenital cytomegalovirus infants - close monitoring is needed. *Acta Paediatr*. 2019 Aug;108(8):1543-1544. doi: 10.1111/apa.14814.
- Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, Daly K, Doutré S, Gibson L, Giles ML, Greenlee J, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasanthiran P, Schleiss MR, Shand AW, van Zuylen WJ. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jun;17(6):e177-e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28291720.
- Salomè S, Giannattasio A, Malesci R, Marciano E, Dolce P, Portella G, Continisio GI, Di Costanzo P, Capone E, Coppola C, Capasso L, Raimondi F. The Natural History of Hearing Disorders in Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Front Pediatr*. 2020 May 5;8:217. doi: 10.3389/fped.2020.00217
- Smiljkovic M, Renaud C, Tapiero B, Lamarre V, Kakkar F. Head ultrasound, CT or MRI? The choice of neuroimaging in the assessment of infants with congenital cytomegalovirus infection. *BMC Pediatr*. 2019 Jun 5;19(1):180. doi: 10.1186/s12887-019-1562-z.
- Vande Walle C, Keymeulen A, Schiettecatte E, Acke F, Dhooge I, Smets K, Herregods N. Brain MRI findings in newborns with congenital cytomegalovirus infection: results from a large cohort study. *Eur Radiol*. 2021 Oct;31(10):8001-8010. doi: 10.1007/s00330-021-07776-2. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33787973.
- Vos B, Noll D, Whittingham J, Pigeon M, Bagatto M, Fitzpatrick EM. Cytomegalovirus-A Risk Factor for Childhood Hearing Loss: A Systematic Review. *Ear Hear*. 2021 Nov-Dec 01;42(6):1447-1461. doi: 10.1097/AUD.0000000000001055
- Zimmermann P, Curtis N. Normal Values for Cerebrospinal Fluid in Neonates: A Systematic Review. *Neonatology*. 2021;118(6):629-638. doi: 10.1159/000517630. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34818234.

2.2.3 Antivirale Therapie

Hinweis: Die antivirale Therapie von cCMV-infizierten Neugeborenen und Säuglingen, ihre Erfolgsaussichten und Nebenwirkungen sollen wegen fehlender Zulassungen im Sinn eines individuellen Heilversuchs mit den Sorgeberechtigten besprochen werden. Hierzu ist ein Protokoll zu führen, in dem die Sorgeberechtigten des Kindes ihre Kenntnis zur Vorgehensweise und ihr Einverständnis per Unterschrift bestätigen. Eine detaillierte Dokumentation des Infektionsverlaufs mit kindlichem Outcome in einem Register (z.B. europäisches cCMVnet-Register) wird dringend nahegelegt. Auch sollen die Befunde der cCMV-Infektion ebenso wie die antivirale Therapie und ihr Verlauf im Kinderuntersuchungsheft (Gelbes Heft) dokumentiert werden.

Fragestellung 1: Welchen cCMV-infizierten Neugeborenen soll eine antivirale Therapie angeboten werden?

Empfehlung:

- A. Neugeborenen mit labordiagnostisch bewiesener cCMV-Infektion soll eine antivirale Therapie angeboten werden. Sie sollten behandelt werden, wenn sie einen cCMV-typischen pathologischen ZNS-Befund aufweisen. Hierzu zählen:
- Mikrozephalie (< 3. Perzentile)
 - Ventrikulomegalie
 - Thalamostriatale Vaskulopathien (nur, wenn sie nicht isoliert auftreten)
 - subependymale, periventrikuläre Hyperechogenität
 - intrazerebrale, v.a. periventrikuläre Verkalkungen
 - zerebrale Malformationen aus dem Formenkreis der Migrationsstörungen wie Heterotopie, Gyrierungsstörungen (Poly-Micro-Gyrie), kortikale Atrophie
 - Zystenbildung (subependymal, periventrikulär, intraventrikulär)
 - Kleinhirnhypoplasie
 - PCR-Nachweis von CMV-DNA im Liquor cerebrospinalis mit Liquoreiweißerhöhung und Pleozytose
 - Chorioretinitis, Optikusatrophie
 - ein- oder beidseitige sensorineurale Hörstörung, isoliert auftretend oder zusammen mit anderen Befunden
- B. Bei cCMV-infizierten Säuglingen, bei denen die Symptome einer Hörstörung mit Verzögerung (*late-onset*) im Alter von mehr als 30 Tagen auftreten, soll die antivirale Therapie sorgfältig im Sinn eines individuellen Heilversuches abgewogen werden. Dies gilt auch für Säuglinge, bei denen die cCMV-Infektion erst retrospektiv, beispielsweise durch Analyse der Trockenblutfilterkarte des Neugeborenen-Screenings, gestellt wird.
- C. Neugeborenen mit labordiagnostisch bewiesener cCMV-Infektion soll eine antivirale Therapie angeboten werden; sie sollten behandelt werden, wenn sie eine oder mehrere schwere Organmanifestationen aufweisen. Hierzu zählen insbesondere:
- Hepatitis mit Cholestase (Erhöhung der Transaminasen und des direkten Bilirubins, Zeichen der Leberinsuffizienz),
 - Knochenmarksbefall (persistierende Thrombozytopenie mit Blutungsrisiko und/oder Anämie)
 - (Blutige) Enterokolitis, Darmperforation
 - Pneumonie

Begründung:

Zu A. **cCMV-infizierte Neugeborene mit pathologischen ZNS-Befunden**
Neugeborene mit den genannten ZNS-Befunden profitieren von der antiviralen Behandlung. Vor allem zwei randomisiert kontrollierte Studien zeigen eine signifikante Besserung des Hörvermögens und der neurologischen Symptomatik bei antiviraler Therapie [de Cuyper et al., 2022; Kimberlin et al., 2003, 2015; Oliver et al., 2009].

cCMV-infizierte Neugeborene mit Chorioretinitis

Chorioretinitis wird in randomisiert kontrollierten Studien [Kimberlin et al., 2003, 2015] und in Übersichtsarbeiten [Luck et al., 2017, Rawlinson et al., 2017] als ein mit einer cCMV-Infektion vereinbartes Symptom bewertet, das mit einer antiviralen Therapieindikation assoziiert ist. Soweit Daten zum Behandlungserfolg vorliegen, scheinen sich die Symptome eher bei sechsmonatiger Therapie mit adäquater Dosis Valganciclovir als bei kürzerer Behandlungsdauer zu bessern [Shoji et al., 2010]. Der messbare Nutzen der antiviralen Therapie bei Behandlung der Chorioretinitis kann noch nicht endgültig bewertet werden. Eine systematische Studie zum Langzeitoutcome der Chorioretinitis ist geplant [Karamchandani et al., 2022].

Symptomatisch cCMV-infizierte Neugeborene mit diagnostizierter sensorineuraler Hörstörung/Hörverlust bei Geburt

Den größten Nutzen der antiviralen Therapie belegen internationale Studien bei der Vermeidung der Progression einer Schwerhörigkeit [Kimberlin et al., 2003, 2015]. Die cCMV-bedingte Schwerhörigkeit ist charakterisiert durch Schwankungen, Verbesserungen oder Progression von ein- oder beidseitigen sensorineuralen Hörstörungen, die bereits bei Geburt oder erst in den ersten Lebensjahren auftreten.

Für sensorineurale Hörstörungen, die bei Geburt diagnostiziert werden, ist aufgrund der objektiven Beurteilbarkeit der Nutzen der antiviralen Therapie bei der Beeinflussung des Hörvermögens am sichersten belegt. Abhängig von der jeweiligen Manifestation findet man als Therapieerfolg den Erhalt des normalen Gehörs, die Verbesserung einer bestehenden Hörstörung, sowie die Verzögerung oder Verhinderung ihrer Progression [de Cuyper et al., 2022, 2023]. Die Therapieeffekte auf die kognitive Entwicklung und weitere Organmanifestationen werden an anderer Stelle beschrieben.

Bei der Hörstörung als Indikation einer antiviralen Therapie bei cCMV-infizierten Neugeborenen ist die wesentliche Voraussetzung der zweifelsfreie Nachweis einer sensorineuralen Schwerhörigkeit, bei der die Hörschwelle eindeutig außerhalb der Grenzen des Normalbereichs liegt.

Bezüglich des Grades des Hörverlustes existiert keine Obergrenze, ab der eine Therapie nicht mehr empfohlen wird, auch wenn der Therapieerfolg bei höhergradigem Hörverlust möglicherweise abnimmt [Amir et al., 2016; Bilavsky et al., 2016b; Del Rosal et al., 2012]. Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse fasst Daten aus insgesamt 18 Studien von 682 antiviral behandelten, mehrheitlich symptomatischen Kindern zusammen [de Cuyper et al., 2022]. Darunter befinden sich insgesamt sieben Studien mit Kontrollgruppen, inklusive zweier randomisiert-kontrollierter Studien [Kimberlin et al., 2003, 2015]. In diesen Metaanalysen wurde die Entwicklung des Gehörs unter Behandlung mit (Val)ganciclovir bei 61 und 41 cCMV-infizierten Neugeborenen mit beziehungsweise ohne Schwerhörigkeit bei Geburt mit dem Verlauf der Erkrankung bei unbehandelten Kindern verglichen. Die Behandlung cCMV-infizierter Kinder mit Hörverlust bei Geburt zeigte signifikant häufiger eine deutliche Verbesserung des Hörvermögens (Peto OR 7.72, 95 Prozent CI 2.33–25.63; $P < .001$, I^2 0 Prozent, geringe Heterogenität) und seltener eine Verschlechterung (Peto OR 0.17, 95 Prozent CI 0.07–0.45; $P < .001$; I^2 70 Prozent, beträchtliche Heterogenität). Im Vergleich zur Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung von 9,4 Prozent und 28,2 Prozent der Ohren unbehandelter Kinder [Goderis et al., 2016], lagen diese in der Gruppe behandelter Kinder bei 44,5 Prozent und 6,3 Prozent. Bei gering- bis mittelgradigen Hörstörungen ist eine vergleichsweise deutlichere Verbesserung des Hörvermögens beschrieben als bei hochgradigem Hörverlust [Bilavsky et al., 2016b; de Cuyper et al. 2022; Dorfman et al., 2020]. Entsprechend dieser Daten empfiehlt die vorliegende Leitlinie, symptomatisch cCMV-infizierten Neugeborenen mit sensorineuraler Hörstörung die antivirale Therapie innerhalb der ersten 30 Lebenstage unabhängig von der Schwere der Hörstörung anzubieten. Die Daten lassen keine Definition einer Obergrenze der Hörstörung zu, ab der eine Therapie nicht mehr anzubieten ist.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit der in der Übersichtsarbeit zusammengefassten Studien lag bei 45 Monaten und bei den beiden randomisiert kontrollierten Studien betrug sie zwei Jahre [de Cuyper et al., 2022; Kimberlin et al., 2003, 2015]. Der Nutzen der

antiviralen Therapie konnte daher während der Kernzeit der Sprachentwicklung in den ersten Lebensjahren analysiert werden. Während dieser Zeit vereinfacht eine Stabilisierung oder Verbesserung des Gehörs die Versorgung mit Hörsystemen und unterstützt die Entwicklung; eine möglicherweise notwendige Versorgung mit Cochlea-Implantaten kann oft vermieden oder ins höhere Kindesalter verschoben werden [Amir et al., 2014; Kimberlin et al., 2015; Oliver et al., 2009; Philips et al., 2014]. Die weitere, oft langfristig bilaterale Progredienz der Schwerhörigkeiten steht diesem Vorteil nicht entgegen [Lanzieri et al., 2017, 2022, 2023]. Die einzige Langzeituntersuchung des Hörvermögens, die von Lanzieri und Mitarbeitenden über einen Zeitraum von zehn Jahren durchgeführt wurde, konnte nur Kinder mit einer Therapiedauer von sechs Wochen (Median) einschließen, und ist damit für die Therapiedauer von sechs Monaten nicht repräsentativ.

cCMV-infizierte Neugeborene mit isolierter ein- oder beidseitiger Schwerhörigkeit bei Geburt

Die Beurteilung des Therapieerfolgs bei cCMV-infizierten Kindern mit isolierter ein- oder beidseitiger Schwerhörigkeit ist mangels ausreichend verfügbarer Daten deutlich schwieriger [de Cuyper et al., 2022].

In den vorliegenden randomisiert-kontrollierten Studien ist die Untergruppe der Neugeborenen mit isolierter ein- oder beidseitiger Schwerhörigkeit unterrepräsentiert; es existiert bisher keine publizierte randomisiert-kontrollierte Studie, welche diese Untergruppe gesondert adressiert [Kimberlin et al., 2003, 2015]. In drei retrospektiven Kohortenstudien und einem systematischen Review zeigten sich allerdings bei 62 Prozent der insgesamt 108 schwerhörigen Ohren antiviral behandelte Säuglinge eine Besserung des Hörvermögens, bei 27 Prozent blieb es stabil und bei 2 Prozent zeigte sich eine Verschlechterung [de Cuyper et al. 2022; Koyano et al., 2018; Mazzaferri et al., 2017; Pasternak et al., 2018].

Aktuell zeigt eine prospektive, mittels historischer Gruppe kontrollierte, nicht-randomisierte Studie erstmals, dass sich unter antiviraler Therapie das Hörvermögen bei isolierter Schwerhörigkeit und sonst klinisch inapparenter cCMV-Infektion über einen Nachbeobachtungszeitraum von 18-22 Monaten signifikant seltener verschlechterte; häufiger verbesserte es sich oder es blieb normal (common OR 0.10, 95 Prozent, CI 0.02-0.45, $P = .003$) [Chung et al., 2024]. Die cerebrale Bildgebung wurde in dieser Studie nicht detailliert beschrieben, meist hatten sowohl Kinder in der Therapie- wie auch die Kontrollgruppe leichte cerebrale Auffälligkeiten. Eine europäische Expertengruppe hatte sich mehrheitlich, jedoch nicht einstimmig, für eine antivirale Therapie (sechs Monate) dieser Kinder ausgesprochen [Luck et al., 2017]. Unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur empfiehlt auch die vorliegende Leitlinie die antivirale Therapie bei isolierter Schwerhörigkeit. Die ECCI-Leitlinie gibt bei dieser Konstellation zwar die Indikation zur Therapie an, jedoch keine eindeutige Therapiedauer [Leruez-Ville et al., 2024].

Asymptomatisch cCMV-infizierte Neugeborene ohne Hörverlust bei Geburt

Eine präemptive Therapie wird für cCMV-infizierte Neugeborene nicht empfohlen, wenn sie keine der in Tabelle B.1 genannten Symptome aufweisen (siehe auch Hinweis in Abschnitt 2.2.4). Der Vergleich der vorbeugenden Behandlung von 17 symptomatisch und 24 asymptomatisch cCMV-infizierten Neugeborenen ohne Hörverlust bei Geburt mit ebenso großen Kontrollgruppen verfehlte die statistische Signifikanz knapp (Peto OR 0,34, 95 Prozent CI 0,11-1,09; $P = .07$; I^2 17 Prozent, geringe Heterogenität) [de Cuyper et al., 2022].

- Zu B. Auch wenn ein Grenzwert für einen Therapiebeginn innerhalb von 30 Tagen nach Geburt willkürlich erscheint, empfiehlt die vorliegende Leitlinie, den Beginn einer antiviralen Therapie jenseits dieses Alters sorgfältig abzuwägen, da die Einschlusskriterien der beiden randomisiert-kontrollierten Studien nicht mehr erfüllt sind [Kimberlin et al., 2003, 2015; Luck et al., 2017]. In dieser Altersgruppe findet man cCMV-infizierte Säuglinge und Kinder, bei denen Hörstörungen mit Verzögerung (*late-onset*) auftreten, aber auch Fälle angeborener Schwerhörigkeit, bei denen die cCMV-Infektion erst verspätet retrospektiv

detektiert wird, beispielsweise durch Analyse der Trockenblutfilterkarte des Neugeborenen-Screenings.

Derzeit liegen keine einheitlichen Daten vor, die belegen, dass eine antivirale Therapie von älteren Säuglingen und Kindern die sensorineurale Hörstörung bessert [de Cuyper et al., 2022; Dorfman et al., 2020]. Sieben Kohortenstudien - davon eine prospektive Studie - zeigten bei der bis zu einem Jahr dauernden Behandlung von 292 Ohren von Kindern mit sensorineuraler Hörstörung mit Beginn der antiviralen Therapie im Alter von 2-46 Monaten bei 64 Prozent der Kinder eine Besserung, bei 33 Prozent Stabilität und bei 2 Prozent eine Verschlechterung des Gehörs [de Cuyper et al., 2022; Dorfman et al., 2020]. Diese Daten unterscheiden sich von denjenigen einer vorzeitig beendeten randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie [Kimberlin et al., 2024]. Die sechswöchige antivirale Valganciclovir-Therapie wurde hier bei mehrheitlich symptomatisch cCMV-infizierten Kindern im Alter von einem Monat bis zu drei Jahren begonnen. Nach sechs Monaten wurde der Therapieerfolg dokumentiert, die Behandlung zeigte keinen Nutzen: In der Gruppe der antiviral therapierten Kinder fand sich bei nur 20 der 26 Ohren (76.9 Prozent) keine Progression des Hörverlustes, verglichen mit 27 der 28 Ohren (96.4 Prozent) in der Placebogruppe (OR 7.22, 95 Prozent CI 0.76-68.94; P = .09). Diese Daten zeigen möglicherweise die Grenzen des therapeutischen Zeitfensters auf.

- Zu C. Die antivirale Behandlung cCMV-infizierten Neugeborenen wird auch bei weiteren schweren, auch potentiell lebensbedrohlichen, Organmanifestationen empfohlen [Kadambari et al., 2011; Kimberlin et al., 2015, Luck et al., 2017, Rawlinson et al., 2017]. Randomisiert kontrollierte oder größere Studien liegen hierzu jedoch nicht vor.

cCMV-infizierte Neugeborene mit Transaminasenerhöhung und Cholestase bei Geburt

In der randomisiert-kontrollierten Studie zur Dauer der antiviralen Therapie cCMV-infizierter Neugeborener wird die Lebererkrankung als Therapieindikation aufgeführt [Kimberlin et al., 2015]; auch in internationalen Positionspapieren wird dies entsprechend bewertet [Luck et al., 2017; Rawlinson et al., 2017]. Da bisher hierzu jedoch keine systematische Übersichtsarbeit vorliegt, muss die Prognose noch vorsichtig gestellt werden; insbesondere bei geringfügig erhöhten Transaminasewerten sollte die Entwicklung und mögliche spontane Normalisierung beobachtet werden. Einzelfallbeschreibungen und Serien schwerer Fälle zeigen unter antiviraler Therapie Besserung und Normalisierung der Symptomatik, aber auch schwere Fälle mit Todesfolge sind beschrieben [Abolurin et al., 2020; Basu et al., 2008; Bilavsky et al., 2015; Bissinger et al., 2002; Kimberlin et al., 2003; Lombardi et al., 2009; Panez-Gallardo et al., 2021; Souder et al., 2022]. Die Normalisierung der Leberwerte dauerte mehrere Wochen, im Einzelfall bis zu einem Jahr. Die antivirale Therapie sollte auch bei Normalisierung der Leberwerte für einen Zeitraum von sechs Monaten, mindestens jedoch über sechs Wochen, fortgeführt werden [Kimberlin et al., 2015]. In der ECCI-Leitlinie wird bei isolierter, persistierender Hepatitis ohne weitere Befunde eine Therapiedauer von sechs Wochen empfohlen, jedoch nur als Expertenmeinung und ohne Literaturbezug [Leruez-Ville et al., 2024].

cCMV-infizierte Neugeborene mit Thrombozytopenie bei Geburt

Es gibt keine systematische Analyse der Indikation zur Therapie der cCMV-Infektion mit isolierter Thrombozytopenie. Auf Basis von veröffentlichten Daten kann man die Thrombozytopenie als Therapieindikation bewerten, ohne dass in der Literatur Grenzwerte festgelegt sind [Kimberlin 2015; Luck et al., 2017]. Die Therapieindikation ist im Einzelfall zu stellen und unter den Aspekten des Blutungsrisikos, insbesondere in das ZNS, der Notwendigkeit der Thrombozytentransfusion sowie der fehlenden Spontannormalisierung abzuwägen.

Bei Neugeborenen mit leichten bis moderaten klinischen Befunden (Thrombozytopenie ohne Blutungsrisiko) sollte der Verlauf beobachtet werden. In einer randomisiert-kontrollierten Studie wird in der nicht antiviral behandelten Kontrollgruppe eine Normalisierung der Thrombozyten innerhalb von zehn Tagen beschrieben [Kimberlin et al., 2003]. Wenn sich die Befunde nicht normalisieren, sollte im Einzelfall die Indikation zur Therapie

als individueller Heilversuch mit den Eltern besprochen werden [Schuster et al., 2017]. Unter antiviraler Therapie ist die Normalisierung der Thrombozytopenie innerhalb von ein bis zwei Wochen zu erwarten, wobei die Datenlage hierzu spärlich ist. Die begonnene Therapie sollte über einen Zeitraum von sechs Monaten, mindestens aber sechs Wochen, fortgesetzt werden [Arun Babu et al., 2018; Aslam et al., 2007; Jedlińska-Pijanowska et al., 2020; Kimberlin et al. 2003, 2015; Kylat et al., 2006; Lombardi et al., 2009; Tanaka-Kitajima et al., 2005; Luck et al 2017]. In der ECCI-Leitlinie wird bei isolierter persistierender Thrombozytopenie ohne weitere Befunde eine Therapie über sechs Wochen empfohlen, jedoch nur als Expertenmeinung und ohne weitere Literaturangabe [Leruez-Ville et al., 2024].

cCMV-infizierte Neugeborene mit intestinaler Beteiligung, Pneumonie und ev. mit persistierender pulmonaler Hypertonie

In Einzelfällen und Fallstudien werden bei cCMV-infizierten Neugeborenen intestinale Beteiligung (blutig-schleimige Diarrhoe, Perforation, Darmstriktur mit CMV-Nachweis im Stuhl) sowie Pneumonie mit und ohne persistierende pulmonale Hypertonie (CMV-DNA-Nachweis im Trachea-Aspirat) beschrieben. In den internationalen Positionspapieren werden sie nicht genannt [Luck et al., 2017; Rawlinson et al., 2017; Leruez-Ville et al., 2024]. Aufgrund des potentiell lebensbedrohlichen Krankheitsbildes sollten diese Neugeborenen im Einzelfall im Sinne eines Heilversuchs behandelt werden. Daten zur empfohlenen Therapiedauer liegen nicht vor, meist erfolgte die antivirale Therapie über einen Zeitraum von sechs Monaten [Arun Babu et al., 2018; Coclite et al., 2013; Goelz et al., 2016; Lee-Yoshimoto et al., 2018; Manzoni et al., 2014; Morimoto et al., 2020].

Fragestellung 2: Welche cCMV-infizierten Neugeborenen sollen nicht antiviral therapiert werden?

Empfehlung:

- A. cCMV-infizierte Neugeborene ohne Symptome und ohne pathologische Befunde entsprechen einer asymptomatischen cCMV-Infektion, sie sollen keine antivirale Therapie erhalten.
- B. cCMV-infizierte Neugeborene, die ausschließlich leichte, transiente Symptome und/oder Befunde haben, z.B. erniedrigtes Geburtsgewicht, isolierte leichte Thrombozytopenie und/oder Transaminasenerhöhung, sollen keine antivirale Therapie erhalten.
- C. Säuglinge und Neugeborene, bei denen die Diagnose der cCMV-Infektion nicht eindeutig geklärt ist, sollen keine antivirale Therapie erhalten.

Begründung:

- Zu A. Ergeben die in der Tabelle B.2 (Abschnitt 2.2.2) empfohlenen weiterführenden Untersuchungen außer dem labordiagnostischen Befund einer cCMV-Infektion (CMV-DNA-Nachweis im Urin) keine klinischen Auffälligkeiten, liegt eine asymptomatische cCMV-Infektion des Neugeborenen vor. Dieser Befund ist bei etwa 90 Prozent der cCMV-infizierten Neugeborenen zu erwarten [Boppana et al., 2013; Pesch et al., 2021]. Es wird nicht empfohlen, asymptomatisch cCMV-infizierte Neugeborene antiviral zu therapieren, da das Risiko von potentiellen Nebenwirkungen der verwendeten, aber für die Behandlung von Neugeborenen nicht zugelassenen Medikamente (Ganciclovir/Valganciclovir) als höher eingeschätzt wird, als das Risiko von Gesundheitsschäden durch die asymptomatische cCMV-Infektion in den Folgejahren [Gwee et al., 2014; Kimberlin et al., 2003, 2015; Luck et al, 2017; Rawlinson et al, 2017].
- Zu B. Ergeben die in der Tabelle B.2 gelisteten Untersuchungen zusätzlich zum labordiagnostischen Nachweis einer cCMV-Infektion (CMV-DNA-Nachweis im Urin), dass das Neugeborene nur leichte und/oder transiente Symptome sowie geringfügig erhöhte pathologische Laborwerte aufweist, wird derzeit keine antivirale Therapie empfohlen. Dies betrifft vor allem transiente Thrombopenien sowie transiente Transaminasen-Erhöhen (siehe auch Begründung zu Fragestellung 1, Abschnitt 2.2.3).

Zu C. Da die antivirale Therapie mit Nebenwirkungen, vor allem mit Neutropenien und Transaminasenerhöhung einhergehen kann, auch sind im Tierversuch Gonadentoxizität und Karzinogenität beschrieben, und sie darüber hinaus sehr aufwändig ist, muss vor Beginn dieser Maßnahme die cCMV-Infektion des Neugeborenen eindeutig geklärt sein [Gwee et al., 2014; Kimberlin et al., 2003, 2015].

Fragestellung 3: Wie soll die antivirale Therapie (Zeitpunkt, Applikationsweg, Dauer) von symptomatisch cCMV-infizierten Neugeborenen erfolgen?

Empfehlungen:

- A. Eine antivirale Therapie soll bei symptomatisch cCMV-infizierten Neugeborenen (siehe Fragestellung 1, Abschnitt 2.2.3) so zeitnah wie möglich nach Geburt innerhalb der ersten 30 Lebenstage begonnen werden.
- B. Symptomatisch cCMV-infizierte Neugeborene sollen eine enterale antivirale Therapie mit Valganciclovir-Saft (2x16 mg/kg Körpergewicht/Tag) erhalten. Eine parenterale antivirale Therapie der cCMV-Infektion mit Ganciclovir (2x6 mg/kg Körpergewicht/Tag i.v.) soll nur bei schwer erkrankten cCMV-infizierten Neugeborenen erfolgen, bei denen zu Therapiebeginn kein vollständiger enteraler Nahrungsaufbau und damit keine ausreichende Resorption von Valganciclovir zu erwarten ist.
- C. Die antivirale Therapie symptomatisch cCMV-infizierter Neugeborener mit Ganciclovir/Valganciclovir sollte über einen Zeitraum von sechs Monaten erfolgen. Bei isolierter Hepatitis und isolierter Thrombozytopenie, eventuell auch bei isolierter Hörstörung ohne weitere Befunde kann eine Verkürzung der Therapiedauer auf sechs Wochen erwogen werden.

Begründung:

- Zu A. Es existieren keine publizierten, randomisiert kontrollierten Studien, die den Nutzen einer antiviralen Therapie belegen, wenn diese bei cCMV-infizierten Neugeborenen ab einem Alter von mehr als 30 Tagen eingeleitet wird [de Cuyper et al., 2022; Kimberlin et al., 2003, 2015].
- Zu B. Die enterale Therapie mit dem Prodrug Valganciclovir erreicht vergleichbare Ganciclovir-Konzentrationen im Plasma wie die parenterale Behandlung mit Ganciclovir [Kimberlin et al., 2008; Stronati et al., 2013]. Eine parenterale Therapie mit Ganciclovir ist immer mit Klinikaufenthalt und den Risiken eines peripher- oder zentralvenösen Zugangs verbunden. Auch wurde bei Ganciclovir-Therapie eine höhere Rate von Neutrozytopenien beobachtet als bei oraler Therapie mit Valganciclovir [Gwee et al., 2014; Kimberlin et al., 2003, 2015]. Ist bei Therapiebeginn von unsicherer enteraler Resorption auszugehen, empfiehlt sich initial die Applikation von Ganciclovir i.v., bis ein vollständiger enteraler Nahrungsaufbau erreicht wurde und von einer normalisierten Darmresorption ausgegangen werden kann [Jedlińska-Pijanowska et al., 2020; Kadambari et al., 2011, Lombardi et al., 2009].
- Zu C. Eine prospektive randomisierte Doppelblindstudie zeigte einen moderat höheren, aber signifikanten Nutzen der antiviralen Therapie, wenn sie über einen Zeitraum von sechs Monaten im Vergleich zu sechs Wochen durchgeführt wurde [Kimberlin et al., 2015]. Eine längere Therapiedauer als sechs Monate mit Valganciclovir-Saft in reduzierter Dosierung (1x17 mg/kg Körpergewicht/Tag) wurde in retrospektiven Kohortenstudien untersucht [Amir et al., 2010; Bilavsky et al., 2016b; Pasternak et al., 2018] und zeigte ein besseres Hörvermögen bei einem 12-monatigen Therapieregime im historischen Vergleich zu sechs Wochen oder sechs Monaten Therapie. Dagegen beschreibt eine prospektive, kontrollierte Studie mit kleinen Fallzahlen (CONCERT-Studie), bei der 25 Kinder mit isolierter Hörstörung sechs Wochen mit Valganciclovir, begonnen innerhalb der ersten drei Lebensmonate, behandelt wurden, ein besseres Hörvermögen der behandelten im Vergleich zu 12 nicht behandelten Kontrollkindern [Chung et al., 2024]. Wegen des heterogenen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist die Qualität dieser Daten jedoch nicht ausreichend, um eine generelle Empfehlung für eine kürzere oder längere

Therapiedauer oder einen späteren Therapiebeginn auszusprechen (vergleiche Abschnitt 2.2.3, Fragestellung 1, Empfehlung und Begründung A und C). Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass sich bei längerer Therapiedauer das Toxizitätspotential entsprechend erhöht (siehe Abschnitt 2.2.3., Fragestellung 6). Diese Sachverhalte sollten in Einzelfällen mit den Sorgeberechtigten der Patienten besprochen und gemeinsam entschieden werden.

Fragestellung 4: Welche Untersuchungen sollen bei antiviraler Therapie zum Monitoring erfolgen?

Empfehlung:

- A. Die in Tabelle B.3 aufgeführten Kontrolluntersuchungen sollen in den angegebenen Intervallen durchgeführt werden.
- B. Die antivirale Therapie soll durch ein Monitoring der CMV-DNA-Last in Blut und Urin begleitet werden. Findet während der ersten vier Therapiewochen kein deutliches Absinken der CMV-DNA-Last trotz korrekter Ganciclovir-Spiegel statt, soll die Entwicklung von therapieresistenten Virusvarianten durch Sequenzierung kontrolliert werden. Diese Kontrolle soll auch dann erfolgen, wenn nach initialer Reduktion ein deutlicher Wiederanstieg der CMV-DNA-Last unter Therapie stattfindet.

Begründung:

- Zu A. Evidenzbasierte Daten zum Therapiemonitoring liegen nicht vor. Die genannten Untersuchungen orientieren sich daher an den Angaben in der Literatur, sie dienen der Kontrolle des Therapieerfolgs, der frühzeitigen Detektion von therapiebedingten Nebenwirkungen, der Compliance und dem Bestreben, eine gute Balance zwischen Therapiesicherheit und kindlicher Belastung durch Untersuchungen zu finden [Kimberlin et al, 2003, 2015; Leruez-Ville et al., 2024; Luck et al, 2017; Rawlinson et al, 2017; Ziv et al, 2019].
- Zu B. Ein Monitoring der CMV-DNA-Last ist notwendig, um die Reduktion der CMV-Last und somit den Erfolg der antiviralen Therapie zu kontrollieren. Das Auftreten von möglicherweise Ganciclovir-resistenten CMV-Varianten kann damit frühzeitig erkannt und die in diesen Fällen nicht zielführende antivirale Therapie abgebrochen werden [Choi et al., 2013; Garofoli et al 2020; Torii et al., 2022], um das Risiko langfristiger, unerwünschter Medikamentennebenwirkungen zu reduzieren (vergleiche Kapitel 2.2.3, Begründung zu Fragestellung 6).

Sondervotum der GNPI e.V.:

Die Beauftragten der GNPI e.V. weisen bezüglich der vorgeschlagenen Kontrolluntersuchungen auf Unterschiede zu den Konsensus-Empfehlungen der *European Congenital CMV-Initiative* (ECCI) hin und halten diese für ausreichend [Leruez-Ville et al., 2024]. Sie sehen die Bestimmung des Blutbilds und der Leberwerte an Tag 0, 14 und 28 nach Beginn, und Woche 3 nach Ende der Therapie vor. Die Bestimmung der CMV-DNA-Last im Blut soll nur bei Therapiebeginn (Tag 0), später jedoch nur optional erfolgen. Ganciclovir-Spiegelbestimmungen sind nicht vorgesehen.

Tabelle B.3: Untersuchungen unter sechsmonatiger antiviraler Therapie (Therapiebeginn = Tag 0).

Labordiagnostik		Erstunter-suchung	Folgeuntersuchungen
Blut (EDTA- Gesamtblut)	Großes Blutbild, Bilirubin (gesamt und direkt), GOT, GPT, gGT, Kreatinin	Tag 0	Tag 7, 14, danach monatlich
	Quantitativer CMV-DNA-Nachweis	Tag 0	Tag 14, 28, danach 2-monatlich
	Ganciclovir-Talspiegel (0,5-1,0 mg/l)	Tag 7	Tag 14, 28, danach 2-monatlich*
Urin	Quantitativer CMV-DNA Nachweis	Tag 0	Tag 14, 28, danach 2-monatlich
Apparative/klinische Untersuchungen			
Pädaudiologie	Diagnostische BERA mit Schwellenwertbestimmung	Vor Therapie- beginn	Monat 3, 6
Klinischer Status	Klinische und klinisch- neurologische Untersuchung	Vor Therapie- beginn	Monat 3, 6
	Entwicklungsneurologische Untersuchung	Vor Therapie- beginn	Bei jeder Vorsorgeuntersuchung entsprechend der Vorgaben im U-Heft, weitergehende Diagnostik bei Auffälligkeiten
Ophthalmologie	Abklärung von Chorioretinitis und Optikusatrophie	Vor Therapie- beginn	<i>Unauffällige Erstuntersuchung:</i> Kontrollen bei klinischer Indikation. <i>Auffällige Erstuntersuchung:</i> Kontrollen nach augenärztlicher Empfehlung

*Bei Valganciclovir-therapierten kleinen Frühgeborenen soll der Ganciclovir-Spiegel im Plasma zu Therapiebeginn in kürzeren Abständen kontrolliert werden, da bei diesen Patienten wegen der zunächst geringen glomerulären Filtrationsrate das Risiko eines stark erhöhten Ganciclovir-Talspiegels bei normaler Dosierung von 2x16 mg/kg Körpergewicht/Tag Valganciclovir besteht.

Fragestellung 5: Wie soll bei Auftreten von unerwünschten Wirkungen der antiviralen Therapie verfahren werden?

Empfehlung:

- A. Bei Auftreten von Nebenwirkungen (Neutropenie, Anstieg der Transaminasen) soll eine Modifikation oder ein Abbruch der antiviralen Therapie stattfinden:
 - *Absinken der neutrophilen Granulozyten < 500/ul:* Unterbrechung der Therapie bis Werte von > 750/ul erreicht, danach wieder normale Dosis.
 - *Erneutes Absinken der neutrophilen Granulozyten auf < 500/ul:* Reduktion der Therapiedosis auf 50 Prozent des Ausgangswerts bis Werte > 500/ul erreicht sind, danach wieder normale Dosis.
 - *Persistenz der neutrophilen Granulozyten < 500/ul* (anhaltende Knochenmark-Suppression trotz 50 Prozent-Dosis): Valganciclovir absetzen.
 - *Transaminasenanstieg:* Ursachenklärung (CMV-Hepatitis bei möglicher CMV-Resistenz, andere Infektionen, Nebenwirkungen von (Val)Ganciclovir). Eventuell sollte ein Abbruch der Therapie erwogen werden, es existieren dazu jedoch keine Empfehlungen.
- B. Bei ausbleibendem Rückgang der CMV-DNA-Last in Blut und Urin des Patienten und guter Compliance mit Ganciclovir-Spiegel im Erwartungsbereich soll durch Resistenztestung untersucht werden, ob resistente Virusvarianten nachgewiesen werden können.

Begründung:

- Zu A. Bei Neutropenie steigt das Risiko für den Erwerb bakterieller Infektionen mit Entwicklung einer Sepsis deutlich [Kimberlin et al., 2003, 2015; Ziv et al., 2019].
- Zu B. Bei Auftreten von therapieresistenten CMV-Varianten ist kein signifikantes Absinken der CMV-Konzentration im Blut des Patienten zu erwarten und der andauernde Einsatz von (Val)Ganciclovir ohne Nutzen. Ein Wechsel zu alternativen antiviralen Therapeutika (*off-label*) mit beschriebener Hemmwirkung der CMV-Replikation kann in Fällen schwerer cCMV-Infektion im Sinne eines Heilversuchs erwogen werden. Dies gilt insbesondere für Letemovir, das für die CMV-Infektion bei Kindern nach Transplantationen sehr gute Wirkungen bei Therapie und Prophylaxe zeigte [Chiereghin et al., 2021; Kilgore et al., 2020; Körholz et al., 2023]. Entsprechende Daten zur Therapie der cCMV-Infektion liegen jedoch nicht vor.

Fragestellung 6: Wo sollen die antivirale Therapie des Kindes und die fetale Exposition bei antiviraler Therapie der Schwangeren zusätzlich zur Klinikakte dokumentiert werden?

Empfehlung:

Sowohl die fetale Exposition mit Valaciclovir oder Valganciclovir bei antiviraler Therapie der Schwangeren wie auch die kindliche Therapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir sollen im Gelben Untersuchungsheft und im Mutterpass dokumentiert werden (Dauer der Therapie, Dosierungen, Nebenwirkungen).

Begründung:

Bei den genannten antiviralen Chemotherapeutika handelt es sich um Nucleosidanaloga, die in das Zellgenom eingebaut werden können. In der Fachinformation von Ganciclovir werden im Tierversuch Karzinogenität, Teratogenität und Gonadendysgenese als Nebenwirkungen beschrieben. Alle drei Entitäten betreffen, falls sie bei Patienten auftreten, das Langzeit-Outcome über Jahre und Jahrzehnte. Eine Verbindung zwischen der antiviralen Therapie und diesen Nebenwirkungen kann sicher nur hergestellt werden, wenn die antivirale Therapie dokumentiert ist. Es soll sichergestellt werden, dass das Wissen um die Medikamentenexposition sowohl der Mutter wie des Kindes nicht verlorengeht.

Literatur

- Abolurin OO, Senbanjo IO, Adekoya AO, Ajibola ED. Congenital cytomegalovirus infection as an important cause of infantile cholestatic jaundice: a case report. *Pan Afr Med J.* 2020 Jun 19;36:106. doi: 10.11604/pamj.2020.36.106.20577.
- 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 Sep;169(9):1061-7. doi: 10.1007/s00431-010-1176-9. Epub 2010 Mar 16. PMID: 20232081.
- Amir J, Attias J, Pardo J. Treatment of late-onset hearing loss in infants with congenital cytomegalovirus infection. *Clin Pediatr (Phila).* 2014 May;53(5):444-8. doi: 10.1177/000922813510204. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24275215
- Amir J, Atias J, Linder N, Pardo J. Follow-up of infants with congenital cytomegalovirus and normal fetal imaging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016 Sep;101(5):F428-32. doi: 10.1136/archdischild-2015-308357. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26782597.
- Arun Babu T, Soliman Y, Mohammad K. Unusual complication of fulminant congenital cytomegalovirus infection. *J Neonatal Perinatal Med.* 2018;11(2):203-208. doi: 10.3233/NPM-181687. PMID: 29843259.
- Aslam M, Anderson JL, Guglietti D, Cardwell D. CMV-induced neonatal thrombocytopenia: a case report and review of the literature. *Am J Perinatol.* 2007 Aug;24(7):429-34. doi: 10.1055/s-2007-984409. Epub 2007 Jun 27. PMID: 17597443.
- Basu S, Chandra PK, Basu S. Fetal ascites owing to congenital cytomegalovirus: response to ganciclovir. *Ann Trop Paediatr.* 2008 Sep;28(3):235-9. doi: 10.1179/146532808X335705.

- Bilavsky E, Schwarz M, Bar-Sever Z, Pardo J, Amir J. Hepatic involvement in congenital cytomegalovirus infection - infrequent yet significant. *J Viral Hepat.* 2015 Sep;22(9):763-8. doi: 10.1111/jvh.12374. Epub 2014 Dec 12.
- Bilavsky E, Pardo J, Attias J, Levy I, Magny JF, Ville Y, Leruez-Ville M, Amir J. Clinical Implications for Children Born With Congenital Cytomegalovirus Infection Following a Negative Amniocentesis. *Clin Infect Dis.* 2016a Jul 1;63(1):33-8. doi: 10.1093/cid/ciw237. Epub 2016 Apr 24. PMID: 27114380.
- Bilavsky E, Shahar-Nissan K, Pardo J, Attias J, Amir J. Hearing outcome of infants with congenital cytomegalovirus and hearing impairment. *Arch Dis Child.* 2016b May;101(5):433-8. doi: 10.1136/archdischild-2015-309154. Epub 2016b Jan 29. PMID: 26826174.
- Bissinger AL, Sinzger C, Kaiserling E, Jahn G. Human cytomegalovirus as a direct pathogen: correlation of multiorgan involvement and cell distribution with clinical and pathological findings in a case of congenital inclusion disease. *J Med Virol.* 2002 Jun;67(2):200-6. doi: 10.1002/jmv.2208.
- Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis.* 2013 Dec;57 Suppl 4(Suppl 4):S178-81. doi: 10.1093/cid/cit629. PMID: 24257422; PMCID: PMC4471438.
- Chiereghin A, Belotti T, Borgatti EC, Fraccascia N, Piccirilli G, Fois M, Borghi M, Turello G, Gabrielli L, Masetti R, Prete A, Fanti S, Lazzarotto T. Off-Label Use of Letermovir as Preemptive Anti-Cytomegalovirus Therapy in a Pediatric Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplant. *Infect Drug Resist.* 2021 Mar 23;14:1185-1190. doi: 10.2147/IDR.S296927. PMID: 33790588; PMCID: PMC8001039.
- Choi KY, Sharon B, Balfour HH Jr, Belani K, Pozos TC, Schleiss MR. Emergence of antiviral resistance during oral valganciclovir treatment of an infant with congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *J Clin Virol.* 2013 Aug;57(4):356-60. doi: 10.1016/j.jcv.2013.04.004. Epub 2013 May 18. PMID: 23688863; PMCID: PMC3807863.
- Chung PK, Schornagel FAJ, Soede W, van Zwet EW, Kroes ACM, Oudesluys-Murphy AM, Vossen ACTM. Valganciclovir in Infants with Hearing Loss and Clinically Inapparent Congenital Cytomegalovirus Infection: A Nonrandomized Controlled Trial. *J Pediatr.* 2024 May;268:113945. doi: 10.1016/j.jpeds.2024.113945. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38336204.
- Coclite E, Di Natale C, Nigro G. Congenital and perinatal cytomegalovirus lung infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Nov;26(17):1671-5. doi: 10.3109/14767058.2013.794207. Epub 2013 May 9. PMID: 23570320.
- De Cuyper E, Acke F, Keymeulen A, Dhooge I. The Effect of (Val)ganciclovir on Hearing in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. *Laryngoscope.* 2022 Nov;132(11):2241-2250. doi: 10.1002/lary.30027. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35072277.
- De Cuyper E, Acke F, Keymeulen A, De Leenheer EMR, Van Hoecke H, Padalko E, Boudewyns A, Gilles A, Muylle M, Kuhweide R, Royackers L, Desloovere C, Verstreken M, Schatteman I, Dhooge I. Risk Factors for Hearing Loss at Birth in Newborns With Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Feb 1;149(2):122-130. doi: 10.1001/jamaoto.2022.4109. PMID: 36580312; PMCID: PMC9857716.
- Del Rosal T, Baquero-Artigao F, Blázquez D, Noguera-Julian A, Moreno-Pérez D, Reyes A, Vilas J. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection beyond the neonatal period. *J Clin Virol.* 2012 Sep;55(1):72-4. doi: 10.1016/j.jcv.2012.06.001. Epub 2012 Jun 30. PMID: 22750017.
- Dorfman L, Amir J, Attias J, Bilavsky E. Treatment of congenital cytomegalovirus beyond the neonatal period: an observational study. *Eur J Pediatr.* 2020 May;179(5):807-812. doi: 10.1007/s00431-019-03558-7. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31927626.
- Garofoli F, Lombardi G, Angelini M, Campanini G, Zavattoni M, Baldanti F. Onset of valganciclovir resistance in two infants with congenital cytomegalovirus infection. *Int J Infect Dis.* 2020 Sep;98:150-152. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.087. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32615325.
- Goderis J, Keymeulen A, Smets K, Van Hoecke H, De Leenheer E, Boudewyns A, Desloovere C, Kuhweide R, Muylle M, Royackers L, Schatteman I, Dhooge I. Hearing in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection: Results of a Longitudinal Study. *J Pediatr.* 2016 May;172:110-115.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.024. Epub 2016 Feb 5. Erratum in: *J Pediatr.* 2016 Oct;177:335. PMID: 26858192.
- Goelz R, Hamprecht K, Klingel K, Poets CF. Intestinal manifestations of postnatal and congenital cytomegalovirus infection in term and preterm infants. *J Clin Virol.* 2016 Oct;83:29-36. doi: 10.1016/j.jcv.2016.08.289. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27529309.
- Gwee A, Curtis N, Connell TG, Garland S, Daley AJ. Ganciclovir for the treatment of congenital cytomegalovirus: what are the side effects? *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Jan;33(1):115. doi: 10.1097/INF.0000000000000032. PMID: 24346602.
- Jedlińska-Pijanowska D, Czech-Kowalska J, Kłodzińska M, Pietrzyk A, Michalska E, Gradowska K, Dobrzańska A, Kasztelewicz B, Gruszczyński D. Antiviral treatment in congenital HCMV infection: The

- six-year experience of a single neonatal center in Poland. *Adv Clin Exp Med.* 2020a Oct;29(10):1161-1167. doi: 10.17219/acem/125427. PMID: 33053275.
- 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 Nov;87(11):723-8. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.08.021. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21962770.
- Karamchandani U, Ahmed U, Rufai SR, Tan N, Tan W, Petrushkin H, Solebo AL. Long-term ocular and visual outcomes following symptomatic and asymptomatic congenital CMV infection: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2022 May 18;12(5):e059038. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059038. PMID: 35584878; PMCID: PMC9119163.
- Kilgore JT, Becken B, Varga MG, Parikh S, Prasad V, Lugo D, Chang YC. Use of Letermovir for Salvage Therapy for Resistant Cytomegalovirus in a Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020 Sep 17;9(4):486-489. doi: 10.1093/jpids/piz050. PMID: 31362308; PMCID: PMC7495908.
- Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, Jacobs RF, Vaudry W, Pass RF, Kiell JM, Soong SJ, Whitley RJ; 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 Jul;143(1):16-25. doi: 10.1016/s0022-3476(03)00192-6. PMID: 12915819.
- Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, Jacobs RF, Lang D, Romero JR, Griffin J, Cloud GA, Lakeman FD, Whitley RJ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis.* 2008 Mar 15;197(6):836-45. doi: 10.1086/528376. PMID: 18279073.
- Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, Ashouri N, Englund JA, Estrada B, Jacobs RF, Romero JR, Sood SK, Whitworth MS, Abzug MJ, Caserta MT, Fowler S, Lujan-Zilbermann J, Storch GA, DeBiasi RL, Han JY, Palmer A, Weiner LB, Bocchini JA, Dennehy PH, Finn A, Griffiths PD, Luck S, Gutierrez K, Halasa N, Homans J, Shane AL, Sharland M, Simonsen K, Vanchiere JA, Woods CR, Sabo DL, Aban I, Kuo H, James SH, Prichard MN, Griffin J, Giles D, Acosta EP, Whitley RJ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015 Mar 5;372(10):933-43. doi: 10.1056/NEJMoa1404599. PMID: 25738669; PMCID: PMC4401811.
- Kimberlin DW, Aban I, Peri K, Nishikawa JK, Bernatoniene J, Emonts M, Klein N, Bamford A, DeBiasi RL, Faust SN, Jones CE, McMaster P, Caserta M, Ahmed A, Sharland M, Demmler-Harrison G, Hackett S, Sánchez PJ, Shackley F, Kelly D, Dennehy PH, Storch GA, Whitley RJ, Griffiths P; Collaborative Antiviral Study Group (CASG). Oral Valganciclovir Initiated Beyond 1 Month of Age as Treatment of Sensorineural Hearing Loss Caused by Congenital Cytomegalovirus Infection: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr.* 2024 Feb 2;268:113934. doi: 10.1016/j.jpeds.2024.113934 . Epub ahead of print. PMID: 38309519 .
- Körholz KF, Füller MA, Hennies M, Holterhus M, Hagedorn S, Ahlmann M, Thorer H, Burkhardt B, Groll AH. Letermovir for Prophylaxis and Pre-emptive Therapy of Cytomegalovirus Infection in Paediatric Allogeneic Haematopoietic Cell Transplant Patients. *Paediatr Drugs.* 2023 Mar;25(2):225-232. doi: 10.1007/s40272-022-00547-6. Epub 2022 Dec 27. PMID: 36572834; PMCID: PMC9931806.
- Koyano S, Morioka I, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, Yoshikawa T, Yamada H, Suzutani T, Inoue N; Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Congenital cytomegalovirus in Japan: More than 2 year follow up of infected newborns. *Pediatr Int.* 2018 Jan;60(1):57-62. doi: 10.1111/ped.13433. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29032597.
- Kylat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. *Eur J Pediatr.* 2006 Nov;165(11):773-8. doi: 10.1007/s00431-006-0172-6. Epub 2006 Jul 12. PMID: 16835757.
- Lanzieri TM, Chung W, Flores M, Blum P, Caviness AC, Bialek SR, Grosse SD, Miller JA, Demmler-Harrison G; Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Hearing Loss in Children With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2017 Mar;139(3):e20162610. doi: 10.1542/peds.2016-2610 . Epub 2017 Feb 16. PMID: 28209771 ; PMCID: PMC5330400.
- Lanzieri TM, Caviness AC, Blum P, Demmler-Harrison G; Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Progressive, Long-Term Hearing Loss in Congenital CMV Disease After Ganciclovir Therapy. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2022 Jan 27;11(1):16-23. doi: 10.1093/jpids/piab095 . PMID: 34718680 ; PMCID: PMC9590555.
- Lanzieri TM, Pesch MH, Grosse SD. Considering Antiviral Treatment to Preserve Hearing in Congenital CMV. *Pediatrics.* 2023 Feb 1;151(2):e2022059895. doi: 10.1542/peds.2022-059895.
- Lee-Yoshimoto M, Goishi K, Torii Y, Ito Y, Ono H, Mori T, Kashiwa N, Hosokawa S, Shichino H. Congenital Cytomegalovirus Pneumonitis and Treatment Response Evaluation Using Viral Load during

- Ganciclovir Therapy: a Case Report. *Jpn J Infect Dis*. 2018 Jul 24;71(4):309-311. doi: 10.7883/yoken.JJID.2017.577. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29709989.
- Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lillieri D, Blazquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, Foulon I, Fourgeaud J, Gonce A, Jones CE, Klapper P, Krom A, Lazzarotto T, Lyall H, Paixao P, Papaevangelou V, Puchhammer E, Sourvinos G, Valley P, Ville Y, Vossen A. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital CMV-infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Apr 1;40:100892. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100892. PMID: 38590940; PMCID: PMC10999471.
- Lombardi G, Garofoli F, Villani P, Tizzoni M, Angelini M, Cusato M, Bollani L, De Silvestri A, Regazzi M, Stronati M. Oral valganciclovir treatment in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 Dec;28(12):1465-70. doi: 10.1007/s10096-009-0806-5.
- Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, Capretti MG, Cilleruelo MJ, Curtis N, Garofoli F, Heath P, Iosifidis E, Klein N, Lombardi G, Lyall H, Nieminen T, Pajkrt D, Papaevangelou V, Posfay-Barbe K, Puhakka L, Roilides E, Rojo P, Saavedra-Lozano J, Shah T, Sharland M, Saxen H, Vossen ACTM; ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Dec;36(12):1205-1213. doi: 10.1097/INF.0000000000001763. PMID: 29140947.
- Mazzaferri F, Cordioli M, Conti M, Storato S, Be G, Biban P, Concia E, Merighi M. Symptomatic congenital Cytomegalovirus deafness: the impact of a six-week course of antiviral treatment on hearing improvement. *Infez Med*. 2017 Dec 1;25(4):347-350. PMID: 29286014.
- Manzoni P, Vivalda M, Mostert M, Priolo C, Galletto P, Gallo E, Stronati M, Gili R, Opramolla A, Calabrese S, Tavella E, Luparia M, Farina D. CMV infection associated with severe lung involvement and persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) in two preterm twin neonates. *Early Hum Dev*. 2014 Sep;90 Suppl 2:S25-7. doi: 10.1016/S0378-3782(14)50008-4.
- Morimoto M, Sawada H, Yodoya N, Ohashi H, Toriyabe K, Hanaki R, Sugiura K, Toyoda H, Matsushita K, Koike Y, Otake K, Inoue M, Uchida K, Imai H, Mitani Y, Maruyama K, Komada Y, Ikeda T, Hirayama M. Refractory Ileal Perforations in a Cytomegalovirus-Infected Premature Neonate Resolved After Ganciclovir Therapy. *Front Pediatr*. 2020 Jul 14;8:352. doi: 10.3389/fped.2020.00352. PMID: 32760683; PMCID: PMC7372912.
- Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, Jacobs RF, Vaudry W, Pass RF, Soong SJ, Whitley RJ, Kimberlin DW; National Institute of Allergy, Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol*. 2009 Dec;46 Suppl 4(Suppl 4):S22-6. doi: 10.1016/j.jcv.2009.08.012 . Epub 2009 Sep 18. PMID: 19766534 ; PMCID: PMC2805252.
- Panez-Gallardo JK, Atamari-Anahui N, Limache-Ontiveros Y, Ccorahua-Rios MS, Miranda-Abarca I, Orellana-Siuce CA, Cabrera-Enríquez JA. Hepatitis por citomegalovirus en una lactante de 2 meses: reporte de un caso [Cytomegalovirus hepatitis in a 2-month-old infant: a case report]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2021 Apr-Jun;41(2):121-125.
- Pasternak Y, Ziv L, Attias J, Amir J, Bilavsky E. Valganciclovir Is Beneficial in Children with Congenital Cytomegalovirus and Isolated Hearing Loss. *J Pediatr*. 2018 Aug;199:166-170. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.02.028. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29605391.
- Pesch MH, Saunders NA, Abdelnabi S. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Prevention, Presentation, Management and Neonatal Outcomes. *J Midwifery Womens Health*. 2021 May;66(3):397-402. doi: 10.1111/jmwh.13228. Epub 2021 May 24. PMID: 34031974.
- Philips B, Maes LK, Keppler H, Dhooge I. Cochlear implants in children deafened by congenital cytomegalovirus and matched Connexin 26 peers. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Mar;78(3):410-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.11.009. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24485973.
- Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, Daly K, Doutré S, Gibson L, Giles ML, Greenlee J, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasanthiran P, Schleiss MR, Shand AW, van Zuylen WJ. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jun;17(6):e177-e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28291720.
- Schuster K, Goelz R, Speckmann C, Henneke P. Symptomatic Cytomegalovirus Infections in the First Year of Life: When Is Antiviral Therapy Conceived to Be Justified? *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Feb;36(2):224-227. doi: 10.1097/INF.0000000000001407. PMID: 28079836.
- Shoji K, Ito N, Ito Y, Inoue N, Adachi S, Fujimaru T, Nakamura T, Nishina S, Azuma N, Saitoh A. Is a 6-week course of ganciclovir therapy effective for chorioretinitis in infants with congenital cytomegalovirus infection? *J Pediatr*. 2010 Aug;157(2):331-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.020. Epub 2010 Apr 18. PMID: 20400108.

- Souder JP, Grimm E, Pinninti S, Boppana S, Hsu E, Horslen S, Pacheco MC, Kunz A, Sainato R. Congenital Cytomegalovirus and Hepatic Failure: An Underrecognized Complication. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Feb 1;41(2):e49-e53. doi: 10.1097/INF.0000000000003381.
- Stronati M, Lombardi G, Garofoli F, Villani P, Regazzi M. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of valganciclovir in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Curr Drug Metab*. 2013 Feb;14(2):208-15. PMID: 22935067.
- Tanaka-Kitajima N, Sugaya N, Futatani T, Kanegane H, Suzuki C, Oshiro M, Hayakawa M, Futamura M, Morishima T, Kimura H. Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in six infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Sep;24(9):782-5. doi: 10.1097/01.inf.0000177280.28694.00. PMID: 16148844.
- Torii Y, Horiba K, Kawada JI, Haruta K, Yamaguchi M, Suzuki T, Uryu H, Kashiwa N, Goishi K, Ogi T, Ito Y. Detection of antiviral drug resistance in patients with congenital cytomegalovirus infection using long-read sequencing: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2022 Jun 22;22(1):568. doi: 10.1186/s12879-022-07537-6. PMID: 35733089; PMCID: PMC9219161.
- U.S. National Library of Medicine. Congenital cytomegalovirus: efficacy of antiviral treatment in a randomized controlled trial (CONCERT). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01655212?cond=Congenital+Cmv&draw=1&rank=7>. Eingesehen 17. April 2023
- U.S. National Library of Medicine. Valganciclovir therapy in infants and children with congenital CMV infection and hearing loss. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01649869?cond=congenital+cytomegalovirus&draw=2&rank=27>. Eingesehen 17. April 2023
- Ziv L, Yacobovich J, Pardo J, Yarden-Bilavsky H, Amir J, Osovsky M, Bilavsky E. Hematologic Adverse Events Associated With Prolonged Valganciclovir Treatment in Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Feb;38(2):127-130. doi: 10.1097/INF.0000000000002079.

2.2.4 Nachsorge asymptomatisch und symptomatisch cCMV-infizierter Neugeborener

Hinweis: Asymptomatisch cCMV-infizierte Neugeborene weisen außer dem labordiagnostischen Befund einer cCMV-Infektion (CMV-DNA-Nachweis im Urin) keine der in Tabelle B.1 aufgeführten Symptome auf. Ergeben die in der Tabelle B.2 empfohlenen weiterführenden Untersuchungen keine klinischen Auffälligkeiten, liegt eine asymptomatische cCMV-Infektion des Neugeborenen vor (siehe auch Abschnitte 2.2.1 und 2.2.2). Dieser Befund ist bei etwa 90 Prozent der cCMV-infizierten Neugeborenen zu erwarten [Boppana et al., 2013; Britt, 2011; Pesch et al., 2021, Puhakka et al., 2019; Townsend et al., 2013].

Fragestellung 1: Wie soll das Auftreten von late-onset Symptomen bei cCMV-infizierten Neugeborenen, die bei Geburt keine oder nur leichte, transiente Symptome aufweisen und entsprechend der Empfehlungen in Abschnitt 2.2.3 nicht antiviral therapiert werden, während der folgenden Lebensmonate und -jahre untersucht werden?

Empfehlung:

- A. Bei Neugeborenen, bei denen eine asymptomatische oder mit leichten, transienten Symptomen einhergehende cCMV-Infektion (siehe Abschnitte 2.2.1 und 2.2.2) diagnostiziert und im Kinderuntersuchungsheft („Gelbes Heft“) dokumentiert wurde, soll im Rahmen der folgenden Früherkennungsuntersuchungen das Auftreten von Symptomen einer *late-onset* cCMV-Erkrankung, insbesondere von Störungen des Gehörs und des Vestibularorgans, kontrolliert werden.
- B. Wird bei Neugeborenen eine asymptomatische oder mit leichten, transienten Symptomen einhergehende cCMV-Infektion diagnostiziert (siehe Abschnitte 2.2.1 und 2.2.2), sollen die Eltern bezüglich der möglicherweise zu erwartenden Symptome, insbesondere zum Auftreten von Störungen des Gehörs und des Vestibularorgans, informiert und beraten werden. Die Eltern sollen informiert werden, bei Auftreten entsprechender Anzeichen zeitnah und unabhängig von den Vorsorgeuntersuchungen die behandelnden Kinderärzt*innen zu kontaktieren.

Begründung:

Zu A. und B.

Treten bei cCMV infizierten Kindern ab einem Alter von vier Wochen bis zu fünf/ sechs Jahren Störungen des Gehörs oder des Vestibularorgans auf, dann können diese Symptome Ausdruck einer *late-onset*-Symptomatik der cCMV-Infektion sein. In diesen Fällen ist eine zeitnahe Abklärung und Behandlung sowie die Einbeziehung der Betroffenen in die Langzeitbegleitung notwendig.

„*Late-onset*“ beschreibt das Auftreten von Symptomen bei Säuglingen und Kleinkindern ab einem Alter von 30 Tagen, die mit einer cCMV-Infektion vereinbar sind. Verzögert auftretende Hörstörungen sind bei 7,8-25 Prozent der asymptomatisch cCMV-infizierten Säuglinge beschrieben; die in den verschiedenen Veröffentlichungen genannten Werte unterscheiden sich abhängig vom Studiendesign und Patientenkollektiv [Bartlett et al., 2017; Dollard et al., 2007; Fowler et al., 1999; Goderis et al., 2014, 2016; Lanzieri et al., 2017a; Salomè et al., 2020, Vos et al., 2021, Keymeulen et al., 2023]. In 3 Studien wird die Zunahme der Hörstörungen mehrheitlich in den ersten 2 bis 3 Lebensjahren beschrieben, danach flacht die Zunahme ab [Dahle et al., 2000; Lanzieri et al., 2017a, Pasternak et al., 2019]. In einer kontrollierten Studie entsprach die Zunahme ab einem Alter von 6 Jahren derjenigen des Kontrollkollektives ohne cCMV-Infektion [Lanzieri et al., 2017a]. Die aktuelle Registerstudie aus Belgien zeigt, dass auch bei neonatal asymptomatisch cCMV-infizierten Kindern *late-onset* Symptome auftreten [Keymeulen et al., 2023; de Cuyper et al., 2024]. Diese Studie entspricht den von uns in der Neonatalphase empfohlenen Vorgehensweisen, insbesondere hinsichtlich der ZNS-Bildgebungsverfahren.

Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass bei über 40 Prozent der asymptomatisch wie symptomatisch cCMV-infizierten Neugeborenen bis zu einem Alter von 7 Jahren Störungen des Vestibularorgans auftreten können [Demmler-Harrison, 2021; Dhondt et al., 2022; Pinninti et al., 2021; Shears et al., 2022].

Fragestellung 2: Welche Untersuchungen sind bei asymptomatisch cCMV-infizierten Neugeborenen oder Neugeborenen mit nur leichten, transienten Symptomen zur Erkennung einer late-onset cCMV-Erkrankung vorzunehmen?

Empfehlung:

Bei cCMV-infizierten Säuglingen und Kleinkindern, die bei Geburt keine oder nur milde, transiente Symptome aufwiesen und nicht antiviral therapiert sind, sollten neben den U3-U9-Vorsorgeuntersuchungen zusätzlich zu den üblicherweise durchgeführten Testungen die in Tabelle B.4 aufgeführten klinischen und apparativen Verlaufskontrollen erfolgen. Vorsorgeuntersuchungen im Anschluss an U9 sollten bei entsprechenden Auffälligkeiten vorgenommen werden. Die Eltern sollen bzgl. der Wichtigkeit der verschiedenen weitergehenden Untersuchungen informiert und beraten werden.

Sonderfall: Neugeborene mit asymptomatischer cCMV-Infektion und gesicherter maternaler CMV-Primärinfektion im 3. Trimenon benötigen keine zusätzlichen Untersuchungen.

Begründung:

Treten bei cCMV-infizierten Kindern ab einem Alter von vier Wochen Symptome auf, die mit einer cCMV-Infektion vereinbar sind, sollen diese möglichst früh abgeklärt werden, um eine zielgerichtete Behandlung der late-onset-Erkrankung zu ermöglichen. Diese soll sich an der Art und der Schwere der jeweiligen Symptome orientieren, weil auf Basis der aktuellen Evidenzlage eine antivirale Therapie ab einem Alter von 30 Tagen nicht empfohlen wird (siehe Abschnitt 2.2.3).

Zu Sonderfall: Bei Neugeborenen mit asymptomatischer cCMV-Infektion und gesicherter maternaler Primärinfektion im 3. Trimenon ist keine kritische late-onset-Erkrankung zu erwarten. In einer single-center-Studie wurde bei einem von 22 Kindern (4,5 Prozent) eine leichte late-onset-Hörstörung diagnostiziert [Foulon et al., 2019]; in einer Metaanalyse von vier weiteren Studien wurde keine late-onset-Form des SNHL beschrieben [Chatzakis et al., 2020].

Tabelle B.4: Kontrolluntersuchungen, die bei Säuglingen und Kleinkindern mit asymptomatischer oder leichter, d.h nicht antiviral behandelter cCMV-Infektion in den genannten Abständen durchgeführt werden sollten.

Untersuchung/ Alter des Kindes	Kontrolluntersuchungen zur Früherkennung von late-onset cCMV-Erkrankungen			
	Hörvermögen/ Pädaudiologie*	Vestibularis- Störungen**	Sehvermögen/ Ophthalmologie***	Entwicklungs- neurologie ****
U3 / Woche 4-5				X
U5 / Monat 6-7	X			X
U6 / Monat 10-12	X	X	(X)	X
Monat 16-18	X			
U7 / Monat 21-24	X	X	(X)	X
U7a / Monat 34-36	X	X	(X)	X
U8 / Monat 46-48	X	X	(X)	X
Monat 72 (vor der Einschulung)	X	X	(X)	X plus standardisierter Test z.B. K-ABC

Legende/Ausführungen zu Tabelle B.4:

- X Untersuchung soll zu den angegebenen Zeitpunkten durchgeführt werden.
- (X) Untersuchung kann bei Auftreten der entsprechenden Symptome zu den angegebenen Zeitpunkten durchgeführt werden.
- * Säuglinge und Kleinkinder mit asymptomatischer oder milder cCMV-Infektion können nach der Neugeborenenzeit Hörstörungen entwickeln, auch wenn die nach Geburt durchgeführte Hördiagnostik keine Auffälligkeiten gezeigt hatte. Wiederholte Untersuchungen des Gehörs dienen der frühen Erkennung und apparativen Versorgung ein- oder beidseitiger sensorineuraler *late-onset* Schwerhörigkeiten mit Hörhilfen und/oder Cochlea-Implantaten. Dazu werden bei den Säuglingen anfangs automatisierte, objektive Screening-Methoden (aTEOAE, aABR) eingesetzt, die im weiteren Verlauf durch subjektive Verfahren (Tonschwellen- und Sprachaudiometrie) ergänzt werden.
- ** Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass bei bis zu 40 Prozent der asymptomatisch wie symptomatisch cCMV-infizierten Neugeborenen bis zu einem Alter von 7 Jahren Störungen des Vestibularorgans auftreten können [Demmler-Harrison, 2021; Dhondt et al., 2022; Pinninti et al., 2021; Shears et al., 2022]. Bei klinisch erkennbarem Auftreten von Gleichgewichtsstörungen, instabilem Gang, Auffälligkeiten der Blickstabilität etc. sollten entsprechend geeignete symptomatische Therapien empfohlen werden. Diese Störungen sind bei den symptomatischen cCMV-Infektionen häufiger als bei den asymptomatischen, sie treten auch häufiger zusammen mit sensorineuronalen Hörverlusten auf, jedoch auch unabhängig davon.
- *** Für die Notwendigkeit ophthalmologischer Verlaufsuntersuchungen bei asymptomatischer cCMV-Infektion ist die Datenlage begrenzt. Bei gesichertem unauffälligem ophthalmoskopischen Befund nach der Geburt konnte in drei Langzeit-Kohortenstudien keine spätere CMV-bezogene Veränderung beobachtet werden. Untersuchungen sind demnach nur bei entsprechender Klinik indiziert (z.B. bei Schielen, Fehlsichtigkeit) [Capretti et al., 2017; Jin et al., 2017; Keymeulen et al., 2023]. Einzelfallberichte mit späterer Manifestation basieren eher auf schweren cCMV-Erkrankungen bereits bei Geburt, die nicht oder zunächst nicht hinreichend antiviral behandelt worden waren [Boppana et al., 1994; Coors und Spencer, 2010; Shoji et al., 2010].
- **** Die entwicklungsneurologischen Untersuchungen sind als Screening gedacht, sie können im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen vorgenommen werden. Die standardisierte Testung im Alter von ca. 6 Jahren dient als Entscheidungshilfe bei der Einschulung. In einer US-amerikanischen, kontrollierten Langzeitstudie entwickelten sich Kinder mit asymptomatischer cCMV-Infektion kognitiv bis zum Alter von 18 Jahren gleich wie die Kontrollgruppe, wenn sie bis zum Alter von zwei Jahren keine Hörstörung hatten [Lopez et al., 2017].

Fragestellung 3: In welchen klinischen Kontexten soll bei Säuglingen und Kleinkindern, die als Neugeborene nicht bezüglich einer cCMV-Infektion untersucht wurden, eine late-onset cCMV-Erkrankung abgeklärt werden?

Empfehlung:

Falls nicht bereits während der ersten zwei bis drei Lebenswochen des Neugeborenen eine cCMV-Infektion labordiagnostisch durch Nachweis der CMV-DNA im Urin geklärt wurde (siehe Abschnitt 2.2.1), soll die cCMV-Infektion bei Auftreten von ein- oder beidseitigen Hörstörungen oder weiteren typischen, mit einer cCMV-Infektion vereinbaren Symptomen im Alter von 4 Wochen bis 6 Jahren durch Untersuchung der Trockenblutfilterkarte des Neugeborenen-Screenings erfolgen, soweit diese für Testungen noch zur Verfügung steht.

Begründung:

Treten bei Säuglingen und Kleinkindern, die als Neugeborene nicht bzgl. einer cCMV-Infektion untersucht wurden, ab einem Alter von 3 Wochen Symptome auf, die mit einer cCMV-Infektion vereinbar sind (z.B. Störungen des Vestibularorgans, Gleichgewichtsstörungen, Auffälligkeiten der Blickstabilität), soll retrospektiv versucht werden, die

kausale Assoziation zu klären, um eine möglichst zielgerichtete Behandlung, Prognose und Langzeitbegleitung zu ermöglichen. Wenn die Trockenblutfilterkarte nicht zur Verfügung steht, ist die Diagnose der cCMV-Infektion nicht mehr möglich, außer es läge noch anderes, asserviertes Untersuchungsmaterial vor (siehe Abschnitt 2.2.1). Eine gewisse Eingrenzung der Diagnose kann durch Ausschluss genetischer Ursachen geleistet werden [Jones et al., 2023].

Tabelle B.5: Kontrolluntersuchungen bei Kleinkindern mit symptomatischer cCMV-Infektion.

Untersuchung/ Alter des Kindes	Untersuchungen zur Verlaufskontrolle und zur Früherkennung von <i>late-onset</i> cCMV-Erkrankungen			
	Hörvermögen/ Pädaudiologie*	Vestibularis- Störungen**	Sehvermögen/ Ophthalmologie***	Entwicklungs- neurologie****
U5 / Monat 6-7	X			X
Monat 8-9	X			
U6 / Monat 10-12	X	X	(X)	X
Monat 16-18	X	(X)		(X)
U7 / Monat 21-24	X	X	(X)	X
Monat 28-30	X			
U7a / Monat 34-36	X	X	(X)	X
U8 / Monat 46-48	X	X	(X)	X
U9 / Monat 60-72	X	X	(X)	X plus standardisierter Test z.B. K-ABC
U10 / Monat 84-96			(X)	X

Legende/Anmerkungen zu Tabelle B.5:

X Untersuchung soll zu den angegebenen Zeitpunkten durchgeführt werden.

(X) Untersuchung kann bei Auftreten der entsprechenden Symptome zu den angegebenen Zeitpunkten durchgeführt werden.

* Bei symptomatisch cCMV-infizierten Kindern kann sich auch nach antiviraler Therapie das Hörvermögen erneut verschlechtern [Lanzieri et al., 2017b], deswegen sind Untersuchungen in den angegebenen Kontrollintervallen empfohlen.

** Bei symptomatisch cCMV-infizierten Kindern können auch nach antiviraler Therapie Störungen des Gleichgewichtssystems auftreten [Demmler-Harrison, 2021; Dhondt et al., 2022; Pinninti et al., 2021; Shears et al., 2022]. Die Kontrollintervalle sind deshalb identisch mit denen bei Kindern mit asymptomatischer CMV-Infektion.

*** Auch bei den symptomatisch cCMV-infizierten Kindern ist die Datenlage hinsichtlich augenärztlicher Kontrolluntersuchungen sehr limitiert. Bei gesichertem unauffälligem Befund nach der Geburt konnte man in drei antiviral behandelten Langzeit-Kohorten keine spätere CMV-bezogene Veränderung beobachten [Capretti et al., 2017, Jin et al., 2017, Keymeulen et al 2023]. Deswegen sind weitere Untersuchungen nur bei klinischer Auffälligkeit (z.B. Schielen, Fehlsichtigkeit) oder nach Festlegung des Augenarztes notwendig. Einzelfallberichte mit später auftretender Manifestation existieren für Neugeborene mit schwerer symptomatischer cCMV-Infektion, die nicht oder zunächst nicht hinreichend antiviral behandelt werden konnten [Boppana et al., 1994; Coors und Spencer, 2010; Shoji et al., 2010].

Bei initial pathologischem Befund des Augenhintergrunds entscheidet der Augenarzt über das weitere Vorgehen und legt dabei die augenärztlichen Folgeuntersuchungen fest, um die Wirksamkeit der antiviralen Therapie zu dokumentieren. Für die Langzeit-Überwachung dieser Gruppe werden in einer Studie in den ersten Lebensjahren jährliche Intervalle empfohlen [Jin et al., 2017].

**** Entwicklungsneurologische Untersuchungen sollten im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen idealerweise im sozialpädiatrischen Zentrum vorgenommen und mit den anderen Maßnahmen koordiniert werden. In gegenseitiger Absprache können Untersuchungen bei niedergelassenen Kinderärzt*innen stattfinden. Die standardisierte Testung im Alter von ca. sechs Jahren dient als Entscheidungshilfe bei der Einschulung.

Fragestellung 4: Welche Kontrolluntersuchungen sind sowohl bei antiviral therapierten wie nicht therapierten cCMV-infizierten Kindern mit schwerer Symptomatik ab einem Alter von sechs Monaten vorzunehmen?

Hinweis: Kontrolluntersuchungen bei symptomatisch cCMV-infizierten Kleinkindern mit Valganciclovir-Behandlung bis zu einem Alter von sechs Monaten sind in Abschnitt 2.2.3 beschrieben.

Empfehlung:

- A. Bei symptomatisch cCMV-infizierten Säuglingen sollen die in Tabelle B.5 aufgeführten Kontrolluntersuchungen erfolgen. Diese Untersuchungen sollten idealerweise an einem Sozialpädiatrischen Zentrum oder einer entsprechend qualifizierten Einrichtung koordiniert und bei Bedarf und Möglichkeit dort auch durchgeführt werden.
- B. Bei Neuauftreten oder bei Verschlimmerung von Symptomen sollen Untersuchungen an Art und Ausprägung der Erkrankungsanzeichen angepasst und von den in Tabelle B.5 aufgeführten Schemata abgewichen werden. Dies wird vor allem Patienten mit Epilepsie betreffen.

Begründung:

Zu A. und B.

Auch bei antiviral behandelter symptomatischer cCMV-Infektion mit initial normalem Hörvermögen kann sich im weiteren Verlauf das Hörvermögen verschlechtern oder neue Erkrankungsanzeichen können auftreten [Lanzieri et al., 2017b]. Für eine erfolgreiche Behandlung ist ihre frühzeitige Erkennung notwendig. Bzgl. Details: siehe Anmerkungen zu Tabelle B.5.

Fragestellung 5: Welche weiteren Therapien sollen bei Langzeitfolgen der cCMV-Infektion vorgenommen werden?

Empfehlung:

- A. Für die betroffenen Kinder und ihre Eltern bzw. Erziehungsberechtigten sollen neben der spezifischen Therapie mit Hörhilfen, Brillen und mit Anfalls suppressiva bei Krampfanfällen alle systemischen Hilfen in die Behandlung einbezogen werden. Hierzu zählen eine mit der Geburt beginnende sozialpädiatrische Betreuung und weitere Maßnahmen (Hilfen im Haushalt, ambulante Kinderkrankenpflege, psychotherapeutische Angebote etc.) und – abhängig von der spezifischen Symptomatik – weitere Therapien, beispielsweise Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie, Frühförderung etc.
- B. Die Möglichkeit der elterlichen Kontaktaufnahme mit einer Elterninitiative (z.B. „Stark gegen CMV“ <https://starkgegencmv.de>) soll früh vermittelt werden, ebenso sozialmedizinische und psychologische Begleitung und die Anbindung an Selbsthilfegruppen.

Begründung:

Zu A. und B.

Entsprechend der Ausprägung der cCMV-Erkrankung ist es notwendig, den Kindern alle möglichen Hilfen und Fördermöglichkeiten zukommen zu lassen.

Literatur

- Bartlett AW, McMullan B, Rawlinson WD, Palasanthiran P. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review. *Rev Med Virol.* 2017 Sep 6. doi: 10.1002/rmv.1938.
- Boppana S, Amos C, Britt W, Stagno S, Alford C, Pass R. Late onset and reactivation of chorioretinitis in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1994 Dec;13(12):1139-42. doi: 10.1097/00006454-199412000-00012.
- Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis.* 2013 Dec;57 Suppl 4(Suppl 4):S178-81. doi: 10.1093/cid/cit629
- Britt WJ. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:706-55.
- Capretti MG, Marsico C, Guidelli Guidi S, Ciardella A, Simonazzi G, Galletti S, Gabrielli L, Lazzarotto T, Faldella G. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2017 Dec;97:59-63. doi: 10.1016/j.jcv.2017.11.001.
- Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Dec;223(6):870-883.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.038. Epub 2020 May 24. PMID: 32460972.
- Coors LE, Spencer R. Delayed presentation of cytomegalovirus retinitis in an infant with severe congenital cytomegalovirus infection. *Retina.* 2010 Apr;30(4 Suppl):S59-62. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181c7018d.
- De Cuyper E, Acke F, Keymeulen A, De Leenheer E, Van Hoecke H, Padalko E, Boudewyns A, Gilles A, Muylle M, Kuhweide R, Royackers L, Desloovere C, Verstrecken M, Schatteman I, Dhooge I. Risk Factors for Natural Hearing Evolution in Newborns With Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024 Jan 1;150(1):30-38. doi: 10.1001/jamaoto.2023.3507. PMID: 37917050; PMCID: PMC10623298.
- Demmler-Harrison GJ. Vestibular Disorders in Congenital Cytomegalovirus: A Balancing Act. *Pediatrics.* 2021 Feb;147(2):e2020043778. doi: 10.1542/peds.2020-043778. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33419866.
- Dhondt C, Maes L, Martens S, Vanaudenaerde S, Rombaut L, Sucaet M, Keymeulen A, Van Hoecke H, De Leenheer E, Dhooge I. Predicting Early Vestibular and Motor Function in Congenital Cytomegalovirus Infection. *Laryngoscope.* 2022 Sep 2. doi: 10.1002/lary.30375.
- 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 Sep-Oct;17(5):355-63. doi: 10.1002/rmv.544.
- Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, Lichtert E, Verbruggen K, Piérard D, Camfferman FA, Gucciardo L, Gordts F. Hearing Loss With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2019 Aug;144(2):e20183095. doi: 10.1542/peds.2018-3095. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31266824.
- 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 Jul;135(1):60-4. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70328-8.
- 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 Nov;134(5):972-82. doi: 10.1542/peds.2014-1173.
- Goderis J, Keymeulen A, Smets K, Van Hoecke H, De Leenheer E, Boudewyns A, Desloovere C, Kuhweide R, Muylle M, Royackers L, Schatteman I, Dhooge I. Hearing in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection: Results of a Longitudinal Study. *J Pediatr.* 2016 May;172:110-115.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.024.
- Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Coats DK, Paysse EA, Bhatt A, Edmond JC, Yen KG, Steinkuller P, Miller J; Congenital CMV Longitudinal Study Group. Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Sep;36(9):877-882. doi: 10.1097/INF.0000000000001599.
- Jones CE, Bailey H, Bamford A, Calvert A, Dorey RB, Drysdale SB, Khalil A, Heath PT, Lyall H, Ralph KMI, Sapuan S, Vandrevale T, Walter S, Whittaker E, Wood S; UK Congenital CMV Infection Collaboration (UKCCIC). Managing challenges in congenital CMV: current thinking. *Arch Dis Child.* 2023 Aug;108(8):601-607. doi: 10.1136/archdischild-2022-323809.
- Keymeulen A, De Leenheer E, Casaer A, Cossey V, Laroche S, Mahieu L, Oostra A, Van Mol C, Dhooge I, Smets K. Neurodevelopmental outcome in children with congenital cytomegalovirus infection: A prospective multicenter cohort study. *Early Hum Dev.* 2023 Jul;182:105777. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2023.105777. Epub 2023 May 4. PMID: 37187139.

- Lanzieri TM, Chung W, Flores M, Blum P, Caviness AC, Bialek SR, Grosse SD, Miller JA, Demmler-Harrison G; Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Hearing Loss in Children With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2017a Mar;139(3):e20162610. doi: 10.1542/peds.2016-2610.
- Lanzieri TM, Leung J, Caviness AC, Chung W, Flores M, Blum P, Bialek SR, Miller JA, Vinson SS, Turcich MR, Voigt RG, Demmler-Harrison G. Long-term outcomes of children with symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Perinatol*. 2017 Jul;37(7):875-880. doi: 10.1038/jp.2017.41.
- Lopez AS, Lanzieri TM, Claussen AH, et al. Intelligence and Academic Achievement With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2017;140(4):e20171517
- Pasternak Y, Attias J, Ely N, Amir J, Bilavsky E. No risk factors for late-onset hearing loss in asymptomatic congenital cytomegalovirus infants - close monitoring is needed. *Acta Paediatr*. 2019 Aug;108(8):1543-1544. doi: 10.1111/apa.14814.
- Pinninti S, Christy J, Almutairi A, Cochrane G, Fowler KB, Boppana S. Vestibular, Gaze, and Balance Disorders in Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2021 Feb;147(2):e20193945. doi: 10.1542/peds.2019-3945. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33419867.
- Pesch MH, Kuboushek K, McKee MM, Thorne MC, Weinberg JB. Congenital cytomegalovirus infection. *BMJ*. 2021 Jun 3;373:n1212.
- Puhakka L, Lappalainen M, Lönnqvist T, Niemensivu R, Lindahl P, Nieminen T, Seuri R, Nupponen I, Pati S, Boppana S, Saxen H. The Burden of Congenital Cytomegalovirus Infection: A Prospective Cohort Study of 20 000 Infants in Finland. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019 Jul 1;8(3):205-212.
- Salomè S, Giannattasio A, Malesci R, Marciano E, Dolce P, Portella G, Continisio GI, Di Costanzo P, Capone E, Coppola C, Capasso L, Raimondi F. The Natural History of Hearing Disorders in Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Front Pediatr*. 2020 May 5;8:217. doi: 10.3389/fped.2020.00217.
- Shears A, Yan G, Mortimer H, Cross E, Sapuan S, Kadambari S, Luck S, Heath PT, Walter S, Fidler KJ. Vestibular and balance dysfunction in children with congenital CMV: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022 May 11;107(6):630–6. doi: 10.1136/archdischild-2021-323380. Epub ahead of print. PMID: 35545420; PMCID: PMC9606507.
- Shoji K, Ito N, Ito Y, Inoue N, Adachi S, Fujimaru T, Nakamura T, Nishina S, Azuma N, Saitoh A. Is a 6-week course of ganciclovir therapy effective for chorioretinitis in infants with congenital cytomegalovirus infection? *J Pediatr*. 2010 Aug;157(2):331-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.020.
- Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis*. 2013 May;56(9):1232-9. doi: 10.1093/cid/cit018.
- Vos B, Noll D, Whittingham J, Pigeon M, Bagatto M, Fitzpatrick EM. Cytomegalovirus-A Risk Factor for Childhood Hearing Loss: A Systematic Review. *Ear Hear*. 2021 Nov-Dec 01;42(6):1447-1461. doi: 10.1097/AUD.0000000000001055.

2.2.5 Stillen

Fragestellung 1: Sollen CMV-seropositive Mütter reifgeborene Kinder stillen?

Empfehlung:

- A. Gesunde reife Neugeborene sollen gestillt werden, unabhängig vom CMV-Serostatus der Mutter.
- B. Auch cCMV-infizierte reife Neugeborene können gestillt werden.
- C. Die Muttermilch soll bei Reifgeborenen nicht mittels PCR auf ihren Gehalt an CMV-DNA getestet werden.

Begründung:

- Zu A. CMV wird intermittierend von CMV-seropositiven Müttern in der Milch ausgeschieden und kann beim Stillen auf die Neugeborenen und Säuglinge übertragen werden [Hamprecht et al., 2001; Schleiss, 2006]. Die postnatal erworbene CMV-Infektion verursacht bei immun-kompetenten Säuglingen meist keine Symptome [Dworsky et al., 1983]. Die Kinder scheiden jedoch während der folgenden Monate infektiöse Viren in Speichel und Urin aus, deren Mengen für eine Übertragung relevant sind [Adler, 1988a, b].
- Zu B. Der zusätzliche Kontakt der cCMV-infizierten Säuglinge mit infektiösem CMV in der Milch ihrer seropositiven Mütter ist bisher wissenschaftlich nicht untersucht. Klinisch wird diesem Aspekt derzeit keine Bedeutung beigemessen. Dies gilt auch für konnatal infizierte Säuglinge unter antiviraler Therapie. Die Kinder können während der folgenden Monate und Jahre große Mengen von infektiösem CMV in Speichel und Urin ausscheiden.
- Zu C. Da CMV-haltige Muttermilch kein relevantes Erkrankungsrisiko für immunkompetente reife Säuglinge darstellt, ist eine Testung nur in begründeten Einzelfällen indiziert [Alford et al., 1979; Dworsky et al 1983; Schleiss, 2006].

Fragestellung 2: Sollen Frühgeborene mit der Milch CMV-seropositiver Mütter ernährt werden?

Empfehlung:

- A. Frühgeborene sollen mit der Milch ihrer CMV-seropositiven Mütter ernährt werden. Wenn die postnatale laktogene CMV-Infektion des Frühgeborenen vermieden werden soll, dann sollte bei sehr kleinen und unreifen Frühgeborenen die Milch seropositiver Frauen ab dem 4. Lebenstag vor der Verfütterung hinsichtlich CMV inaktiviert werden. Wenn keine Inaktivierung durchgeführt wird, sollte dies mit informierter Zustimmung der Eltern erfolgen. Das Kolostrum soll unbehandelt gegeben werden.
- B. Die Milch CMV-seropositiver Mütter soll nicht regelmäßig mittels PCR auf ihren Gehalt an CMV-DNA getestet werden. Wenn die Milch einer CMV-seropositiven Mutter im Sinne einer Muttermilch-Spende an Frühgeborene verfüttert wird, dann sollte die Milch zur Vermeidung der CMV-Übertragung pasteurisiert oder CMV-inaktiviert werden. Wenn im Einzelfall während des Klinikaufenthalts trotz Pasteurisierung eine postnatale CMV-Infektion diagnostiziert wird, wird eine Klärung des Infektionsursprungs empfohlen.

Begründung:

- Zu A. Muttermilch ist die am besten geeignete Nahrung für Frühgeborene [Embleton et al., 2023; Picaud et al., 2022; Rouw et al., 2018]. Bei sehr unreifen Frühgeborenen kann die postnatale CMV-Infektion jedoch einen schweren, auch letalen Verlauf nehmen. Es gibt eine wachsende Evidenz gesundheitlicher Kurz- und - sehr wahrscheinlich - Langzeitfolgen (z.B. Bronchopulmonale Dysplasie, Kognition im Schulalter) der postnatalen laktogenen CMV-Infektion bei Frühgeborenen. Dies gilt insbesondere bei Frühgeborenen unter 1.500 g oder mit Gestationsalter von unter 32 Wochen. Da den veröffentlichten Daten überwiegend diese Grenzwerte zu Grunde liegen, sind gesicherte Aussagen bei anderen Angaben zu Gewicht oder

Gestationsalter nur eingeschränkt möglich [Bapistella et al., 2019; Bevot et al., 2012; Brecht et al., 2015; Dorn et al., 2014; Fernandez-Alacron et al., 2020; Garofoli et al., 2021; Goelz et al., 2013, 2016; Gunkel et al., 2014, 2018; Hamele et al., 2010; Hamprecht et al., 2001, 2005; Hamprecht und Goelz, 2017; Josephson et al., 2014; Kelly et al., 2015; Kimberlin, 2015; Lanzieri et al., 2013; Martins-Celini et al., 2016; Mehler et al., 2014; Mukhopadhyay et al., 2016; Neuberger et al., 2006; Nijman et al., 2013; Osterholm et al., 2020; Patel et al., 2019; Schleiss, 2020; Stark et al., 2021; Weimer et al., 2020]. Um bei Kenntnis des positiven CMV-Serostatus der Mutter laktogen übertragene postnatale CMV-Infektionen zu vermeiden, sollte die Milch präventiv zur Inaktivierung von CMV behandelt werden. Die Prävention der CMV-Transmission kann entweder durch Holderpasteurisierung von abgepumpten Milchproben mittels Erwärmung im Wasserbad auf 62,5°C, 30 min oder durch Kurzzeitinaktivierung (5 Sekunden, 62°C) erfolgen [Bapistella et al., 2019; Goelz et al., 2009; Hamprecht et al., 2004]. Holderpasteurisierung zerstört mehr nutritiv und immunologisch wichtige Milchkomponenten als die Kurzzeitinaktivierung [Hamprecht et al., 2004, Hamprecht und Goelz, 2017; Maschmann et al., 2019]. Eine Kryoinaktivierung mittels wiederholter Einfrier-Auftau-Zyklen kann die Virusinfektiosität nicht vollständig zerstören [Buxmann et al., 2009; Maschmann et al., 2006, 2019]. Im klinischen Alltag des deutschsprachigen Raumes findet sich diesbezüglich zunächst eine sehr inhomogene Vorgehensweise [Buxmann et al. 2010], mit dann zunehmender Akzeptanz der Inaktivierung [Klotz et al., 2017].

Der optimale Zeitpunkt für die Beendigung der CMV-Inaktivierung wurde bisher wissenschaftlich nicht ermittelt. Es werden dafür unterschiedliche Angaben für das entsprechend korrigierte Alter der Frühgeborenen genannt: 28 Wochen (Frankreich) [Lopes et al. 2018], 32 Wochen (Österreich) [Haiden et al., 2019], 34 Wochen (NICU Tübingen) [Goelz et al., 2019]; in anderen Publikationen werden keine Angaben dazu gemacht [Embleton et al., 2023; Picaud et al., 2018; American Academy of Pediatrics/Red Book, 2018]. Diese Festlegungen sind ohne Evidenz hinsichtlich Morbidität und Langzeit-Outcome der postnatalen CMV-Infektion. Es ist wichtig, das Ende der CMV-Inaktivierung so zu wählen, dass vor der Entlassung des Kindes aus der Klinik ausreichend Zeit für den Erwerb einer hinreichenden Stillkompetenz bleibt.

- Zu B. Das Risiko von laktogen übertragenen postnatalen CMV-Infektionen ist für Frühgeborene über 1.500 g Geburtsgewicht oder einem Gestationsalter von mehr als 32 Wochen nicht systematisch untersucht. Klinisch wird diesem Aspekt derzeit keine Bedeutung beigemessen. Treten symptomatische postnatale CMV-Infektionen auf, müssen sie entsprechend der jeweiligen Symptome als Einzelfälle behandelt werden. Auch bei sehr kleinen Frühgeborenen (z.B. < 1.500 g Geburtsgewicht oder < 32 SSW Gestationsalter) ist regelmäßiges und häufiges Testen nur im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen sinnvoll. Ob regelmäßige Testungen einen Beitrag zur Vermeidung von postnatalen CMV-Infektionen der Frühgeborenen leisten können, ist nicht systematisch untersucht. Die einzigen validen Methoden zur Transmissionsvermeidung sind thermische Verfahren wie die die Kurzzeitinaktivierung oder Langzeitpasteurisierung.

Literatur

- Adler SP. Molecular epidemiology of cytomegalovirus: viral transmission among children attending a day care center, their parents, and caretakers. *J Pediatr.* 1988a Mar;112(3):366-72. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80314-7. PMID: 2831327.
- Adler SP. Cytomegalovirus transmission among children in day care, their mothers and caretakers. *Pediatr Infect Dis J.* 1988b Apr;7(4):279-85. doi: 10.1097/00006454-198804000-00009. PMID: 2835741.
- Alford CA, Stagno S, Pass RF. Natural history of perinatal cytomegaloviral infection. *Ciba Found Symp.* 1979;(77):125-47. doi: 10.1002/9780470720608.ch9. PMID: 233356.
- American Academy of Pediatrics. Human milk. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:113-121.
- Bapistella, S., Hamprecht K, Thomas W, Speer CP, Dietz K, Maschmann J, Poets CF, Goelz R, Short-term Pasteurization of Breast Milk to Prevent Postnatal Cytomegalovirus Transmission in Very Preterm Infants. *Clin Infect Dis.* 2019. 69(3): p. 438-444.

- Bevot A, Hamprecht K, Krägeloh-Mann I, Brosch S, Goelz R, Vollmer B. Long-term outcome in preterm children with human cytomegalovirus infection transmitted via breast milk. *Acta Paediatr.* 2012 Apr;101(4):e167-72. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02538.x. Epub 2011 Dec 23. PMID: 22111513.
- Brecht KF, Goelz R, Bevot A, Krägeloh-Mann I, Wilke M, Lidzba K. Postnatal human cytomegalovirus infection in preterm infants has long-term neuropsychological sequelae. *J Pediatr.* 2015 Apr;166(4):834-9.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.002. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25466679.
- Buxmann H, Miljak A, Fischer D, Rabenau HF, Doerr HW, Schloesser RL. Incidence and clinical outcome of cytomegalovirus transmission via breast milk in preterm infants \leq 31 weeks. *Acta Paediatr.* 2009 Feb;98(2):270-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01105.x. Epub 2008 Nov 18. PMID: 19021592.
- Buxmann H, Falk M, Goelz R, Hamprecht K, Poets CF, Schloesser RL. Feeding of very low birth weight infants born to HCMV-seropositive mothers in Germany, Austria and Switzerland. *Acta Paediatr.* 2010 Dec;99(12):1819-23. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01954.x. PMID: 20670309.
- Dorn M, Lidzba K, Bevot A, Goelz R, Hauser TK, Wilke M. Long-term neurobiological consequences of early postnatal hCMV-infection in former preterms: a functional MRI study. *Hum Brain Mapp.* 2014 Jun;35(6):2594-606. doi: 10.1002/hbm.22352. Epub 2013 Sep 11. PMID: 24027137; PMCID: PMC6869207.
- Dworsky M, Yow M, Stagno S, Pass RF, Alford C. Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. *Pediatrics.* 1983 Sep;72(3):295-9. PMID: 6310479.
- Embleton ND, Moltu SJ, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, Gerasimidis K, van Goudoever JB, Haiden N, Iacobelli S, Johnson MJ, Meyer S, Mihatsch W, de PIPAON MS, Rigo J, Zachariassen G, Bronsky J, Indrio F, Köglmeier J, de Koning B, Norsa L, Verduci E, Domellöf M. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023 Feb 1;76(2):248-268. doi: 10.1097/MPG.0000000000003642. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36705703.
- Fernández-Alarcón C, Meyer LE, McVoy MA, Lokensgard JR, Hu S, Benneyworth MA, Anderholm KM, Janus BC, Schleiss MR. Impairment in neurocognitive function following experimental neonatal guinea pig cytomegalovirus infection. *Pediatr Res.* 2021 Mar;89(4):838-845. doi: 10.1038/s41390-020-1010-7. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32555536; PMCID: PMC8168912.
- Garofoli F., Civardi E, Zanette S, Angelini M, Perotti G, Zecca M, Lombardi G. Literature Review and an Italian Hospital Experience about Post-Natal CMV Infection Acquired by Breast-Feeding in Very Low and/or Extremely Low Birth Weight Infants. *Nutrients.* 2021. 13(2): p. 660.
- Goelz R, Hihn E, Hamprecht K, Dietz K, Jahn G, Poets C, Elmlinger M. Effects of different CMV-heat-inactivation-methods on growth factors in human breast milk. *Pediatr Res.* 2009 Apr;65(4):458-61. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181991f18. PMID: 19127217.
- Goelz R, Meisner C, Bevot A, Hamprecht K, Krägeloh-Mann I, Poets CF. Long-term cognitive and neurological outcome of preterm infants with postnatally acquired CMV infection through breast milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013 Sep;98(5):F430-3. doi: 10.1136/archdischild-2012-303384. Epub 2013 Apr 19. PMID: 23603882.
- Goelz R, Hamprecht K, Klingel K, Poets CF. Intestinal manifestations of postnatal and congenital cytomegalovirus infection in term and preterm infants. *J Clin Virol.* 2016 Oct;83:29-36. doi: 10.1016/j.jcv.2016.08.289. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27529309.
- Goelz R., Hamprecht K. Verhinderung der postnatalen Zytomegalievirusinfektion bei Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 167, 11–17 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00112-018-0594-z>
- Gunkel J, Wolfs TF, de Vries LS, Nijman J. Predictors of severity for postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants and implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Nov;12(11):1345-55. doi: 10.1586/14787210.2014.966080. Epub 2014 Oct 2. PMID: 25277116.
- Gunkel J, de Vries LS, Jongmans M, Koopman-Esseboom C, van Haastert IC, Eijssermans MCJ, van Stam C, van Zanten BGA, Wolfs TFW, Nijman J. Outcome of Preterm Infants With Postnatal Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2018 Feb;141(2):e20170635. doi: 10.1542/peds.2017-0635. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29330315.
- Haiden N et al., Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde., Prävention von CMV-Infektionen bei Frühgeborenen (<28 + 0 SSW oder einem Geburtsgewicht <1000 g) durch Muttermilch – Update 2018. *Monatsschr Kinderheilkd* 167, 323–328 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00112-018-0626-8>
- Hamele M., Flanagan R, Loomis CA, Stevens T, Fairchok MP. Severe morbidity and mortality with breast milk associated cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2010. 29(1): p. 84-86.
- Hamprecht K., Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet.* 2001. 357(9255): p. 513-118.
- Hamprecht K., Maschmann J, Müller D, Dietz K, Besenthal I, Goelz R, Middeldoorn JM, Speer CP, Jahn G. Cytomegalovirus (CMV) inactivation in breast milk: reassessment of pasteurization and freeze-thawing. *Pediatr Res.* 2004. 56: p. 529-535.

- Hamprecht K, Goelz R, Maschmann J. Breast milk and cytomegalovirus infection in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2005 Dec;81(12):989-96. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2005.10.009. Epub 2005 Nov 7. PMID: 16278059.
- Hamprecht, K., Maschmann J, Jahn G, Poets CF, Goelz R, Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol*, 2008. 41(3): p. 198-205.
- Hamprecht, K., Goelz R, Postnatal Cytomegalovirus Infection Through Human Milk in Preterm Infants: Transmission, Clinical Presentation, and Prevention. *Clin Perinatol*, 2017. 44(1): p. 121-130.
- Josephson CD, Caliendo AM, Easley KA, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes MT, Patel RM, Hillyer CD, Roback JD. Blood transfusion and breast milk transmission of cytomegalovirus in very low-birth-weight infants: a prospective cohort study. *JAMA Pediatr*. 2014 Nov;168(11):1054-62. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1360. PMID: 25243446; PMCID: PMC4392178.
- Kelly MS, Benjamin DK, Puopolo KM, Laughon MM, Clark RH, Mukhopadhyay S, Benjamin DK Jr, Smith PB, Permar SR. Postnatal Cytomegalovirus Infection and the Risk for Bronchopulmonary Dysplasia. *JAMA Pediatr*. 2015 Dec;169(12):e153785. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3785. Epub 2015 Dec 7. PMID: 26642118; PMCID: PMC4699399.
- Kimberlin DW. Sequelae Following Postnatally Acquired Cytomegalovirus Infection in Very Low-Birth-Weight Neonates: Back to the Future. *JAMA Pediatr*. 2015 Dec;169(12):e153841. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3841. Epub 2015 Dec 7. PMID: 26642119.
- Klotz D, Jansen S, Gebauer C, Fuchs H. Handling of Breast Milk by Neonatal Units: Large Differences in Current Practices and Beliefs. *Front Pediatr*. 2018 Sep 4;6:235. doi: 10.3389/fped.2018.00235. PMID: 30234076; PMCID: PMC6131667.
- Lanzieri, T., Dollard SC, Josephson CD, Schmid DS, Bialek SR, Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics*, 2013. 131(6): p. e1937-1945.
- Lopes AA, Champion V, Mitanchez D. Nutrition of Preterm Infants and Raw Breast Milk-Acquired Cytomegalovirus Infection: French National Audit of Clinical Practices and Diagnostic Approach. *Nutrients*. 2018 Aug 18;10(8):1119. doi: 10.3390/nu10081119
- Martins-Celini FP, Yamamoto AY, Passos DM, do Nascimento SD, Lima EV, Di Giovanni CM, Quadrado ERS, Barta R, Aragon DC, do Prado SI, de Almeida MFB, Mussi-Pinhata MM. Incidence, Risk Factors, and Morbidity of Acquired Postnatal Cytomegalovirus Infection Among Preterm Infants Fed Maternal Milk in a Highly Seropositive Population. *Clin Infect Dis*. 2016 Oct 1;63(7):929-936. doi: 10.1093/cid/ciw394. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27313267.
- Maschmann, J., Hamprecht K, Weissbrich B, Dietz K, Jahn G, Speer CP, Freeze-thawing of breast milk does not prevent cytomegalovirus transmission to a preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2006. 91: p. F288-290.
- Maschmann, J., Müller D, Lazar K, Goelz R, Hamprecht K, New short-term heat inactivation method of cytomegalovirus (CMV) in breast milk: impact on CMV inactivation, CMV antibodies and enzyme activities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019. 104(6): p. F604-F608.
- Mehler, K., Oberthuer A, Lang-Roth R, Kribs A, High rate of symptomatic cytomegalovirus infection in extremely low gestational age preterm infants of 22-24 weeks' gestation after transmission via breast milk. *Neonatology*, 2014. 105(1): p. 27-32.
- Mukhopadhyay S, Meyer SA, Permar SR, Puopolo KM. Symptomatic Postnatal Cytomegalovirus Testing among Very Low-Birth-Weight Infants: Indications and Outcomes. *Am J Perinatol*. 2016 Jul;33(9):894-902. doi: 10.1055/s-0036-1581080. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27057771; PMCID: PMC6010048.
- Neuberger P, Hamprecht K, Vochem M, Maschmann J, Speer CP, Jahn G, Poets CF, Goelz R. Case-control study of symptoms and neonatal outcome of human milk-transmitted cytomegalovirus infection in premature infants. *J Pediatr*. 2006 Mar;148(3):326-31. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.09.030. PMID: 16615961.
- Nijman J, Gunkel J, de Vries LS, van Kooij BJ, van Haastert IC, Benders MJ, Kersbergen KJ, Verboon-Macielek MA, Groenendaal F. Reduced occipital fractional anisotropy on cerebral diffusion tensor imaging in preterm infants with postnatally acquired cytomegalovirus infection. *Neonatology*. 2013;104(2):143-50. doi: 10.1159/000351017. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23887677.
- Osterholm, E., Schleiss MR, Impact of breast milk-acquired cytomegalovirus infection in premature infants: Pathogenesis, prevention, and clinical consequences? *Rev Med Virol*, 2020. 30(6): p. 1-11.
- Patel RM, Shenvi N, Knezevic A, Hinkes M, Bugg GW, Stowell SR, Roback JD, Easley KA, Josephson C. Observational study of cytomegalovirus from breast milk and necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Jul 20;105(3):259-65. doi: 10.1136/archdischild-2018-316613. Epub ahead of print. PMID: 31326920; PMCID: PMC7336338.
- Picaud JC, Buffin R, Gremmo-Feger G, Rigo J, Putet G, Casper C; Working group of the French Neonatal Society on fresh human milk use in preterm infants. Review concludes that specific recommendations are needed to harmonise the provision of fresh mother's milk to their preterm

- infants. *Acta Paediatr.* 2018 Jul;107(7):1145-1155. doi: 10.1111/apa.14259. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29412475; PMCID: PMC6032854.
- Picaud JC. Review highlights the importance of donor human milk being available for very low birth weight infants. *Acta Paediatr.* 2022 Jun;111(6):1127-1133. doi: 10.1111/apa.16296. Epub 2022 Mar 5. PMID: 35170785; PMCID: PMC9314126.
- Rouw E, von Gartzten A, Weißenborn A. Bedeutung des Stillens für das Kind [The importance of breastfeeding for the infant]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2018 Aug;61(8):945-951. German. doi: 10.1007/s00103-018-2773-4. PMID: 29943259.
- Schleiss MR. Acquisition of human cytomegalovirus infection in infants via breast milk: natural immunization or cause for concern? *Rev Med Virol.* 2006 Mar-Apr;16(2):73-82. doi: 10.1002/rmv.484.
- Schleiss MR. Breast Milk-Acquired Cytomegalovirus in Premature Infants: Uncertain Consequences and Unsolved Biological Questions. *JAMA Pediatr.* 2020 Feb 1;174(2):121-123. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4538. PMID: 31790538.
- Stark A, Cantrell S, Greenberg RG, Permar SR, Weimer KED. Long-term Outcomes after Postnatal Cytomegalovirus Infection in Low Birthweight Preterm Infants: A Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Jun 1;40(6):571-581. doi: 10.1097/INF.0000000000003072. PMID: 33902071.
- Weimer KED, Kelly MS, Permar SR, Clark RH, Greenberg RG. Association of Adverse Hearing, Growth, and Discharge Age Outcomes With Postnatal Cytomegalovirus Infection in Infants With Very Low Birth Weight. *JAMA Pediatr.* 2020 Feb 1;174(2):133-140. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4532. PMID: 31790557; PMCID: PMC6902194.

3. Anhang

3.1 Delegierte, Autorinnen und Autoren, Adressen, Kontakte

3.1.1 Leitung/Koordination

Prof. Dr. rer. nat. Susanne Modrow (GfV e.V.)

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg
Tel: 0941-944-6454
Fax: 0941-944-6402
e-mail: susanne.modrow@ur.de

Dr. med. Rangmar Goelz (DGKJ e.V.)

Abteilung Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin
Zentrum für seltene kongenitale Infektionserkrankungen
Universitätsklinikum Tübingen
Calwer Straße 7
72076 Tübingen
Tel: 07071-297-2278
Fax: 07071- 9758739
e-mail: rangmar.goelz@med.uni-tuebingen.de

3.1.2 Beteiligte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler (in alphabetischer Reihenfolge)

Dr. med. Peter Amrhein (DGHNO-KHC e.V.)

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten, Plastische Operationen
Klinikum Stuttgart - Katharinenhospital
Kriegsbergstraße 60
70174 Stuttgart
Tel: 0711-278-73260
Fax: 0711-278-73569
e-mail: p.amrhein@klinikum-stuttgart.de

Dr. med. Alfred Lennart Bissinger (GfV e.V.)

Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten
Universitätsklinikum Tübingen
Elfriede-Aulhorn-Str. 6
72076 Tübingen
Tel: 07071-29-80248
Fax: 07071-29-5790
e-mail: alfred.bissinger@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Inken Brockow (DGNS e.V.)

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)
Sachgebiet GP1
Veterinärstraße 2
85764 Oberschleißheim
Tel: 09131-6808-5829
Fax: 09131-6808-5103
e-mail: Inken.Brockow@lgl.bayern.de

PD Dr. med. Horst Buxmann (DGPM e.V)

Main-Kinzig-Kliniken Gelnhausen
Herzbachweg 14
63571 Gelnhausen
Tel. 06051-87-2478
Fax 06051-87-2380
e-mail: Horst.Buxmann@mkkliniken.de

Prof. Dr. med. Martin Enders (DVV e.V., BÄMI e.V.)

Labor Enders und Partner MVZ GbR
Rosenbergstraße 85
70193 Stuttgart
Tel.: 0711-6357-117
Fax: 0711-6357-202
e-mail: menders@labor-enders.de

Prof. Dr. med. Annegret Geipel (DEGUM e.V.)

Klinik für Geburtshilfe und pränatale Medizin
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn
Tel.: 0228-287-37116
Fax: 0228-287-16088
e-mail: annegret.geipel@ukbonn.de

Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch (DGGG e.V.)

Frauenklinik, Abteilung für Geburtshilfe und Pränatalmedizin
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn
Tel.: 0228-287-15942
Fax: 0228-287-16088
e-mail: ulrich.gembbruch@ukbonn.de

Prof. Dr. med. Martin Georg Häusler (DGSPJ e.V., GNP e.V.)

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Sektion Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen
Tel.: 0241 8085855
e-mail: mhaeusler@ukaachen.de

Dr. med. Gabriele Hahn (GPR e.V.)

Institut und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Tel.: 0351 458-2355
e-mail: gabriele.hahn@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Klaus Hamprecht (bis Juni 2022; GfV e.V.)

Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten
Universitätsklinikum Tübingen
Elfriede-Aulhorn-Str. 6
72076 Tübingen

Dr. med. Monika Huhndorf (DGNR e.V.)
Klinik für Radiologie und Neuroradiologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel
Tel.: 0431-500-16555
e-mail: Monika.Huhndorf@uksh.de

Prof. Dr. med. Herbert Jägle (DOG e.V.)
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Kinder- und Neuroophthalmologie, Orbita- und erbliche Netzhauterkrankungen
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg
Tel: 0941-944-9210
Fax: 0941-944-9216
e-mail: herbert.jaegle@ukr.de

Prof. Dr. Karl-Oliver Kagan (DEGUM e.V.)
UniversitätsfrauenklinikTübingen
Postfach 2669
72016 Tübingen
Tel: 07071-29-84807
Fax: 07071-29-5619
e-mail: karl.kagan@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Peter Kummer (DGPP e.V.)
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde
Phoniatrie und Pädaudiologie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg
Tel: 0941-944-9471
Fax: 0941-944-9472
e-mail: peter.kummer@ukr.de

Prof. Dr. med. Markus Knuf (DGPI e.V.)
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum Worms
Gabriel-von-Seidl-Straße 81
67550 Worms
Tel: 06241-501-3600
Fax: 06241-501-3699
e-mail: markus.knuf@klinikum-worms.de

Frau Sabine Leitner
Stark gegen CMV - Selbsthilfe-Initiative Deutschland
c/o Bundesverband „Das frühgeborene Kind“
Darmstädter Landstraße 213
60598 Frankfurt
Tel: 0800-875 877 0
Fax: 069-58 700 999
e-mail: info@starkgegencmv.de

Prof. Dr. med. Claudia Roll (GNPI e.V.)

Abteilung Neonatologie, Pädiatrische Intensivmedizin, Schlafmedizin
Vestische Kinder- und Jugendklinik (Universität Witten/Herdecke)
Dr.-Friedrich-Steiner-Str. 5
45711 Datteln
Tel: 02363-975-228
Fax: 02363-64211
e-mail: c.roll@kinderklinik-datteln.de

PD Dr. med. Selma Sirin (GPR e.V.)

Abteilung für Bilddiagnostik Universitäts-Kinderspital Zürich
Steinwiesstraße 75
CH-8032 Zürich
Tel: 0041-763111380
Fax: 0041-442667158
e-mail: selma.sirin@kispi.uzh.ch

Dr. med. Michael Wojcinski (BVF e.V.)

Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
AG Impfen des Berufsverbandes der Frauenärzte e.V.
Wolliner Str. 15
33803 Steinhagen
Tel: 05204-9247744
Fax: 05204-9247745
e-mail: dr@wojcinski.de

Leitlinienbeauftragter der Gesellschaft für Virologie (GfV. e.V.)

Prof. Dr. Jörg Timm

Gesellschaft für Virologie GfV e.V.
Institut für Virologie
Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf
Tel: 0211-8112225
Fax: 211-8110792
E-Mail: joerg.timm@med.uni-duesseldorf.de

Vertreter der DVV e.V. (Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten)

Prof. Dr. Helmut Fickenscher

Institut für Infektionsmedizin
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Brunswiker Straße 4
24105 Kiel
Tel: 0431-500 15300
Fax: 0431-500 15304
e-mail: fickenscher@infmed.uni-kiel.de

3.1.3 Moderation/Konsensuskonferenz

PD Dr. med. Helmut Sitter

Abteilung für chirurgische Forschung
Universität Marburg
Baldingerstrasse
35033 Marburg
Tel.: 06421-58-62231
Fax: 06421-58-68926
e-mail: sitter@med.uni-marburg.de

3.2 Existierende Leitlinien

3.2.1 CMV-Infektion bei Schwangeren/Neugeborenen

Europa

Empfehlungen der *European congenital CMV-infection initiative (ECCI)* zum prä-, neo- und postnatalen Management der cCMV-Infektion.

Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, Blazquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, Foulon I, Fourgeaud J, Gonce A, Jones CE, Klapper P, Krom A, Lazzarotto T, Lyall H, Paixao P, Papaevangelou V, Puchhammer E, Sourvinos G, Valley P, Ville Y, Vossen A. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur.* 2024 Apr 1;40:100892. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100892. PMID: 38590940; PMCID: PMC10999471

Deutschland

AWMF-S2k-Leitlinie: Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen. 2022.
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/093-001>

Schweiz

Expertenbrief 47: Cytomegalievirus (CMV) und Schwangerschaft, Schäffer et al., Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe/Kommission Qualitätssicherung, <http://sgggg.ch> > fachthemen > expertenbrief

Österreich

Konsensus zur Prävention von CMV- Infektionen bei Frühgeborenen (< 28+0 SSW oder einem Geburtsgewicht <1000g) durch Muttermilch. Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde., Haiden, N., die Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde et al. Prävention von CMV-Infektionen bei Frühgeborenen (<28 + 0 SSW oder einem Geburtsgewicht <1000 g) durch Muttermilch – Update 2018. *Monatsschr Kinderheilkd* 167, 323–328 (2019).DOI:
<https://doi.org/10.1007/s00112-018-0626-8>

Großbritannien

Scientific Impact Paper No. 56: Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Screening, Diagnosis and Treatment, June 2023, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 10-18 Union Street, London SE1 1SZ; <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/scientific-impact-papers/congenital-cytomegalovirus-infection-update-on-treatment-scientific-impact-paper-no-56/>

NHSGGC Guideline: Cytomegalovirus (CMV) - congenital infection. 2023. Jackson L., Katherine Longbottom K., <https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-guidelines/nhsggc-guidelines/neonatology/cytomegalovirus-cmv-congenital-infection>

National Deaf Children's society, Castle House 37– 45 Paul Street London, Email:
ndcs@ndcs.org.uk, www.ndcs.org.uk

USA

Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. F1000Res. 2018 Mar 1;7:255. doi: 10.12688/f1000research.12517.1. PMID: 29560263; PMCID: PMC5832908.

Cytomegalovirus (CMV) and congenital CMV infection. 2020. Centers for Disease Control and infection (CDC). <https://www.cdc.gov/cmvi/index.html>

Red Book: Chapter Cytomegalovirus infection, 2021, <https://publications.aap.org/redbook/book/347/chapter-abstract/5751423/Cytomegalovirus-Infection?redirectedFrom=fulltext>

Demmler-Harrison GJ, Edwards MS, Armsby C. Congenital cytomegalovirus (cCMV) infection: Management and outcome. UpToDate, Walter Kluwer, 2024. <https://www.uptodate.com/contents/congenital-cytomegalovirus-ccmv-infection>.

Kanada

Guideline 420: Cytomegalovirus Infection in Pregnancy.
Boucoiran I, Yudin M, Poliquin V, Caddy S, Gantt S, Castillo E. Guideline No. 420: Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2021 Jul;43(7):893-908. doi: 10.1016/j.jogc.2021.05.015. Epub 2021 Jun 2.

Australien

Pregnancy Care Guidelines: Cytomegalovirus; Australien Government - Department of Health and Aged Care
<https://www.health.gov.au/resources/pregnancy-care-guidelines/part-g-targeted-maternal-health-tests/cytomegalovirus>

3.2.2 CMV-Infektionen (postnatal, bei Immunsupprimierten/Transplantatempfängern)

Deutschland

AWMF- S2k-Leitlinie Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/093-002>

Versionsnummer: 1.0

Erstveröffentlichung: 11/2024

Nächste Überprüfung geplant: 11/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online