

Kongenitale und postnatal erworbene CMV Infektion

1 Kongenitale CMV Infektion

1.1 Grundlagen

Eine kongenitale CMV Infektion (cCMV) ist die häufigste angeborene Infektionskrankheit (3-6 pro 1000 Geburten). Eine in-utero Transmission kann die Folge einer CMV Primoinfektion, einer Reaktivierung oder einer Reinfektion bei der Mutter sein. Die vertikale Transmissionsrate ist höher bei einer Primoinfektion als bei einer Reaktivierung oder Reinfektion während der Schwangerschaft. Im ersten Trimester wird bei einer CMV Primoinfektion das Risiko der Transmission auf 32 % geschätzt bei einer Reaktivierung oder Reinfektion auf <3,5 %. Je früher der Fetus infiziert wird, umso wahrscheinlicher ist ein schwerwiegender Verlauf unabhängig davon, ob die Mutter eine Primoinfektion oder eine Reaktivierung hatte. Bei einer Transmission im 2. oder 3. Trimenon kommt es selten (<1%) zu einer symptomatischen Infektion oder einer sensorineuralen Schwerhörigkeit (SNHL). Bei 17 – 20 % der CMV-positiven Kindern kommt es zu Langzeitschäden.

Kongenitale CMV Infektion zum Zeitpunkt der Geburt	
Asymptomatisch (85-90%)	Symptomatisch (10-15%)
<ul style="list-style-type: none"> - 13.5 % entwickeln sensorineurale Schwerhörigkeit (SNHL) – häufig progressiv 	<ul style="list-style-type: none"> - etwa 50% entwickeln neurologische Langzeitschäden (SNHL, Epilepsie, CP, IQ-Minderung, Sehbehinderung)
<ul style="list-style-type: none"> - Zeitpunkt des Auftretens nicht voraussagbar 	<ul style="list-style-type: none"> - Ausprägung variabel

Redaktionelle Verantwortung: Jasmin Gashi, Neonatologie	Gültig ab: 21.11.2024
Datei: Merkblatt_cCMV11-24	Seite: 1 von 6

1.2 Indikation für Diagnostik und empfohlene Abklärungen

Indikation für Diagnostik (CMV PCR im Urin):

- Alle Neugeborenen von Müttern mit Verdacht oder bestätigter primärer CMV-Infektion in der Schwangerschaft
- Alle Neugeborenen mit symmetrischer intrauteriner Wachstumsretardation (IUGR) oder Mikrozephalie unklarer Ursache
- Sensorineurale Hörstörung (SNHL)
- Andere klinische Befunde passend zu einer cCMV-Infektion (siehe Abbildung unten)

Klinischer Verdacht oder Transmission in der Schwangerschaft	<p>Maternal: <u>Serokonversion</u> in der aktuellen Schwangerschaft und / oder positive PCR aus Amniozentese</p> <p>Intrauterine klinische Befunde: <u>symmetrische</u> Wachstumsretardierung, cerebrale Auffälligkeiten</p> <p>Postnatale klinische Befunde: <u>SNHL, Mikrocephalie, Small for gestational age</u>, Petechien, Purpura, "blue berry muffin baby" (intradermale Hämatopoese bei <u>extramedullärer</u> Blutbildung), Hepatosplenomegalie, prolongierter Ikterus, Enteritis, Pneumonitis, Enzephalitis, Krampfanfälle, auffällige Augenärztliche Untersuchung (insbesondere <u>Chorioretinitis</u>)</p> <p>Postnatale Befunde in der cerebralen Bildgebung:</p> <p>1) Entzündliche Veränderungen direkt durch Virus oder immunologische Reaktion: <u>lentikulostriatische Vaskulopathie, germinolytische Pseudozysten (kaudothalamisch, temporal, frontal), Septierungen des Okzipitalhorns, Ventrikulomegalie, periventrikuläre Verkalkungen, Anomalien der weißen Substanz (erhöhte Signalintensität in T2).</u></p> <p>2) Hirnentwicklungsstörungen: kortikale Fehlbildungen (typischerweise <u>Polymikrogyrien</u> oder schlecht entwickelte <u>Sulkation</u>), Kleinhirnhypoplasie.</p> <p>Postnatale Befunde im Labor: <u>Hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Leuko- /Neutropenie, erhöhte Transaminasen, direkte Hyperbilirubinämie</u></p>		
Bestätigungsdiagnostik	<p>Bei Neugeborenen < 21 Tage: CMV PCR im Urin</p> <p>Bei Neugeborenen >= 21 Tage: CMV PCR im Urin, wenn positiv: CMV PCR aus Guthrie Karte (Sensitivität 34-80%)</p>		
Diagnostik nach bestätigter cCMV Infektion	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <p>Labor</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämatogramm II, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, ASAT, ALAT, Bilirubin tot. & direkt - Viruslast im Blut als Ausgangswert (min. 3.0 ml Blut in ein 7.5 ml <u>EDTA Röhrrchen</u>, nach abzentrifugieren werden 1,2 ml Plasma benötigt) </td> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <p>Radiologie</p> <p>Schädelultraschall, <u>cMRI Zeitpunkt</u> → wenn SUS unauffällig und keine Therapieindikation: bis am 14.LT, ansonsten bis zum 3. Lebensmonat *</p> <p>evtl. Ultraschall des Abdomens</p> <p>Weiteres</p> <p>Augenärztliche Untersuchung und Hörtest (<u>ggf BERA</u>) noch während Hospitalisation</p> <p>Konsilien</p> <p>Päd.-Infektiologie, -Neurologie, ggfls. -Gastroenterologie</p> </td> </tr> </table>	<p>Labor</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämatogramm II, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, ASAT, ALAT, Bilirubin tot. & direkt - Viruslast im Blut als Ausgangswert (min. 3.0 ml Blut in ein 7.5 ml <u>EDTA Röhrrchen</u>, nach abzentrifugieren werden 1,2 ml Plasma benötigt) 	<p>Radiologie</p> <p>Schädelultraschall, <u>cMRI Zeitpunkt</u> → wenn SUS unauffällig und keine Therapieindikation: bis am 14.LT, ansonsten bis zum 3. Lebensmonat *</p> <p>evtl. Ultraschall des Abdomens</p> <p>Weiteres</p> <p>Augenärztliche Untersuchung und Hörtest (<u>ggf BERA</u>) noch während Hospitalisation</p> <p>Konsilien</p> <p>Päd.-Infektiologie, -Neurologie, ggfls. -Gastroenterologie</p>
<p>Labor</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämatogramm II, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, ASAT, ALAT, Bilirubin tot. & direkt - Viruslast im Blut als Ausgangswert (min. 3.0 ml Blut in ein 7.5 ml <u>EDTA Röhrrchen</u>, nach abzentrifugieren werden 1,2 ml Plasma benötigt) 	<p>Radiologie</p> <p>Schädelultraschall, <u>cMRI Zeitpunkt</u> → wenn SUS unauffällig und keine Therapieindikation: bis am 14.LT, ansonsten bis zum 3. Lebensmonat *</p> <p>evtl. Ultraschall des Abdomens</p> <p>Weiteres</p> <p>Augenärztliche Untersuchung und Hörtest (<u>ggf BERA</u>) noch während Hospitalisation</p> <p>Konsilien</p> <p>Päd.-Infektiologie, -Neurologie, ggfls. -Gastroenterologie</p>		

* **beachte:** eine antivirale Therapie ist unter anderem indiziert bei ZNS-Beteiligung (auffällige Bildgebung). Nicht alle Pathologien können mittels SUS sicher detektiert werden. Um rechtzeitig mit der antiviralen Therapie beginnen zu können ist empfohlen das cMRI bei unauffälligem SUS und nicht vorliegender anderer Therapieindikation innerhalb der ersten 14 LT durchzuführen. Wenn die SUS auffällig oder eine andere Indikation zur Therapie besteht, ist es ausreichend das cMRI innerhalb der ersten drei Lebensmonate durchzuführen.

➔ **Wichtig:** Nach Bestätigung der Diagnose bitte Meldung an IV (GgV 490)

1.3 Antivirale Therapie

- Die Therapie sollte so früh wie möglich begonnen werden, sicherlich innerhalb der ersten 4 Lebenswochen.
- Frühzeitiger Kontakt mit Spitalpharmazie anstreben, damit diese den Valganciclovirsirup organisieren kann
- Das Ziel einer antiviralen Therapie ist Verbesserung des neurologischen outcomes: SNHL und psychomotorische Entwicklung mit 24 Monaten. Bitte vor Therapie Konsil pädiatrische Infektiologie
- Die antivirale Therapie wurde bei FG nicht untersucht. Daher sind kaum Daten zu Dosierungen bei FG vorliegend. Falls eine Therapie bei FG nötig erscheint, kann in Erwägung gezogen werden eine Therapie über 2 Wochen durchzuführen und anschliessend zu reevaluieren.

Therapie indiziert:

- bei isolierter SNHL (Therapiedauer: 6 Monate)
- bei ZNS-Beteiligung, wie Mikrocephalie, ophthalmologische Veränderungen oder typische intracerebrale Veränderungen in der Bildgebung (Therapiedauer: 6 Monate)
- bei schwerer Verlaufsform, wie schwere Beteiligung eines Organes oder Beteiligung mehrerer Organsysteme (Therapiedauer: 6 Monate)
- isolierte persistierende Hepatitis oder Thrombozytopenie (Therapiedauer: 6 **Wochen**)

Keine Therapie indiziert:

- bei asymptomatischen Neugeborenen
- bei mildem Verlauf: transiente leichte laborchemische Veränderungen, Petechien, milde Hepato- oder Splenomegalie, isolierte IUGR

Womit?

Valganciclovir oral (1. Wahl) (≥ 32 SSW, > 1.8 kg)

- Valcyte® (Valganciclovir) 50 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
- Dosis **16mg/kgKG alle 12 Stunden**
- Dosis an das Gewicht anpassen, gemäss der Tabelle:

Gewicht (kg)	Dosis (mg)	Dosis (ml)
2.8 - 3.3 kg	45 mg	0.9 ml
3.4 - 3.9 kg	55 mg	1.1 ml
4.0 - 4.6 kg	65 mg	1.3 ml
4.7 - 5.2 kg	75 mg	1.5 ml
5.3 - 5.8 kg	85 mg	1.7 ml
5.9 - 6.4 kg	95 mg	1.9 ml
6.5 - 7.1 kg	105 mg	2.1 ml
7.2 - 7.7 kg	115 mg	2.3 ml
7.8 – 8.3 kg	125 mg	2.5 ml

- ➔ wenn enteraler Kostaufbau nicht abgeschlossen, schlechte Nahrungsverträglichkeit oder sehr schwerer Verlauf:

Ganciclovir intravenös:

- 6 mg/kgKG alle 12 Stunden
- wenn möglich über ZVK; auch über PVK möglich, dann keine spezielle Verdünnung nötig
- Umstellung auf orale Therapie mit Valganciclovir so bald enteral voll aufgebaut / Nahrungsverträglichkeit gut

Unerwünschte Wirkungen der antiviralen Therapie

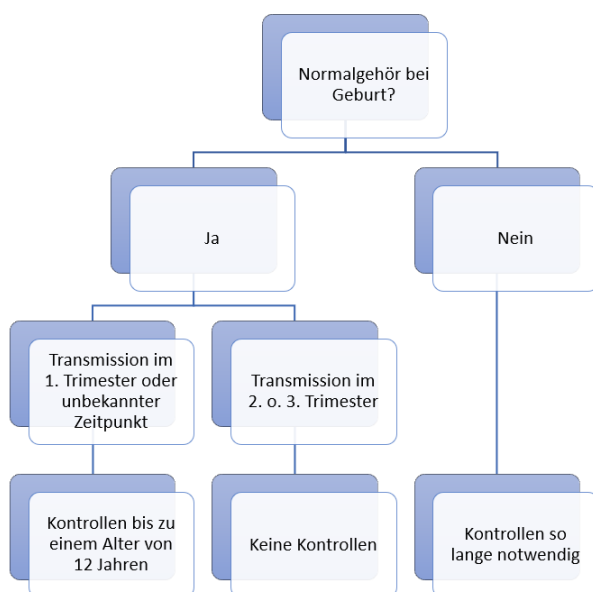
- passagere Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Nephro- und Hepatopathie

1.4 Monitoring unter antiviraler Therapie

- Anpassung der Dosis an das Körpergewicht gemäss obiger Tabelle
- Anpassung der (Val-)Ganciclovirdosis bei eingeschränkter Nierenfunktion nötig
- Hämatogramm II, Kreatinin, Harnstoff, ASAT, ALAT und Elektrolyte - zum Zeitpunkt Beginn Therapie (baseline), nach 2 und 4 Wochen, dann monatlich und abschliessend 3 Wochen nach Beendigung der Therapie
- Therapie pausieren wenn: Neutropenie $<0.5 \times \text{Giga/L}$, neue Thrombozytopenie $< 50 \times \text{Giga/L}$ (in Rücksprache mit Kinderinfektiologen)
- Bei Neutropenie unter Therapie kann eine Bestimmung der Viruslast im Blut hilfreich sein (Neutropenie durch aktive CMV-Infektion versus UAW durch Valganciclovir). Hierfür min. 3.0 ml Blut in ein 7.5 ml EDTA Röhrchen (nach abzentrifugieren werden 1,2 ml Plasma benötigt).
- ggf Ganciclovirspiegel (min 0.5 ml Serum; Labor USZ) nach Rücksprache mit Kinderinfektiologen (z.B. bei Verdacht auf Toxizität, FG <36 SSW, eingeschränkte Nierenfunktion oder sehr hoher Viruslast unter Therapie)
- bei nicht Ansprechen der Therapie (steigende Viruslast unter Therapie) an Resistenzen (Mutationen: UL 97 und 54) denken. ggf Sequenzierung veranlassen (Labor Basel)

1.5 Follow up

- asymptotische Kinder mit unauffälliger Bildgebung und dokumentierter Transmission im 2. oder 3. Trimester benötigen kein spezielles Follow up
- Zuweisung kinderinfektiologische Sprechstunde (initial monatliche Kontrollen bis zu einem Alter von 6 Monaten. Dann follow-up bis zu einem Alter von 6 Jahren via Kinderarzt/ Hausarzt im Rahmen der regulären Vorsorgeuntersuchungen)
- Entwicklungspädiatrische Verlaufskontrollen durch den Kinderarzt; Zuweisung in die neuropädiatrische Sprechstunde bei anfallsverdächtigen Episoden und/oder Entwicklung einer Cerebralparese im Verlauf
- Weitere augenärztliche Untersuchungen nur nötig bei einer vorliegenden Retinitis zum Zeitpunkt der Geburt, dann ideal bis zum 5. Lebensjahr. Wenn augenärztlicher Befund nach Geburt unauffällig, dann sind keine Follow-up Untersuchungen nötig
- HNO: Siehe Abbildung; Zuweisung bis zu einem Alter von 3 Monaten



- Vestibuläre Testung: Nur bei erhöhtem Risiko (Transmission im 1. Trimester oder unbekannter Zeitpunkt, SNHL oder periventrikuläre Zysten im cMRI) mit einem Alter von 6-8 Monaten
- Eltern sollten über das Congenital CMV Network (CCMVNET.ORG) informiert werden

2 Postnatale CMV Infektion

2.1 Grundlagen

Nahezu alle CMV-seropositiven Mütter scheiden CMV mit der Muttermilch aus. Dabei kann es zu einer vertikalen Übertragung auf das Neugeborene kommen. Dies kann insbesondere bei Frühgeborenen (<32 SSW) zu schwerer Morbidität und Mortalität führen. Eine Übertragung über die Muttermilch kann sicher durch eine Pasteurisierung (Holder) verhindert werden. Aktuell findet keine Routine-Pasteurisierung bei IgG-positiven Müttern von Frühgeborenen im LUKS statt. Gespendete Frauenmilch wird immer pasteurisiert.

2.2 Indikation für Screening

- Alle FG <32 SSW oder <1500 Gramm in der ersten Lebenswoche
- Alle Kinder mit Symptomen (siehe unten) die auf eine cCMV hinweisend sein können

2.3 Symptomatik

Reife Neugeborene - meist asymptomatisch - milde Symptomatik

- Transiente Symptomatik mit Fieber
- Gastrointestinale Symptomatik
- Hepatitis
- Milde interstitielle Pneumonie

Frühgeborene – asymptomatisch – schwerwiegender Verlauf

- Sepsisartiges Bild mit Multiorganversagen und disseminierter intravasaler Gerinnung
- Leuko-/Neutropenie, Thrombozytopenie
- Interstitielle Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, Bronchopulmonale Dysplasie
- Akute abdominelle Symptomatik, Kolitis, Nekrotisierende Enterokolitis
- Hepatitis
- Enzephalitis
- Erhöhtes Risiko für Retinopathia praematurorum
- Risikoerhöhung für schlechtes neurologisches outcome unklar

Wichtig: An eine postnatal erworbene CMV-Infektion denken!

2.4 Diagnostik und Therapie

Diagnostik: CMV PCR im Urin

Therapie: Es gibt keine klaren Empfehlungen. Antivirale Therapie bei schwerem Verlauf, immunsupprimierten Kindern / Immundefekten mit Kinderinfektiologen diskutieren

Veröffentlichung	Autor(-en)	geprüft von
21.11.2024	J. Gashi, Neonatologie	M. Stocker, CA Neonatologie und Intensivmedizin M. Büttcher, LA Infektiologie N. Ritz, CA Pädiatrie und Infektiologie

Änderungshistorie (neue Version bitte in Zeile zuoberst eintragen, neue Zeile mit 'Klick rechte Maustaste', 'einfügen', 'darüber einfügen' generieren)

Version	Freigabe am	Grund der Änderung	Beschreibung der Änderung
2024-11	21.11.2024	Anpassung an neue europäische Leitlinie	Anpassung Diagnostik Erweiterte Therapieindikationen Dosierungstabelle für Valganciclovir Ergänzung Abschnitt postnatal erworbene CMV Infektion
2022-04	12.04.2022	Erstverfassung	