

## Nach Transplantation und in der Schwangerschaft

# Zytomegalie

Prof. Dr. med. Christoph Berger<sup>a</sup>, PD Dr. med. Oriol Manuel<sup>b</sup>, Prof. Dr. med. Nicolas Müller<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Abteilung für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitäts-Kinderspital Zürich; <sup>b</sup> Service des maladies infectieuses et Centre de transplantation d'organes, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne; <sup>c</sup> Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, UniversitätsSpital Zürich

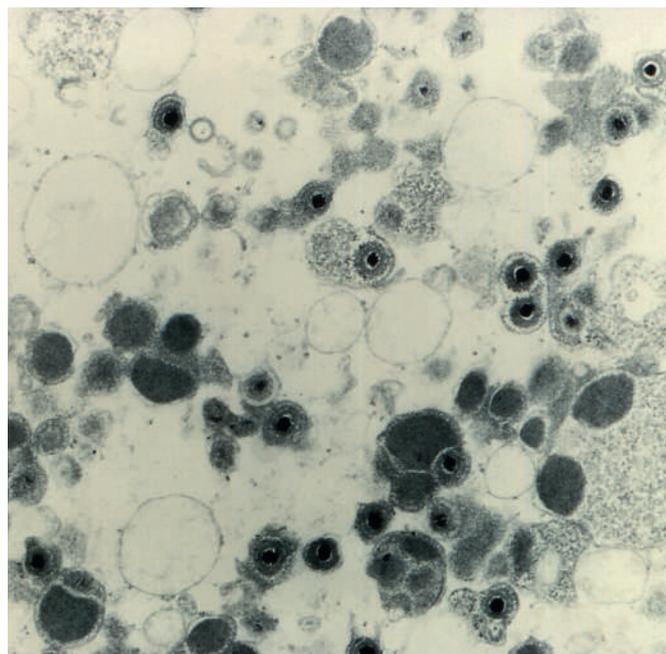
Bei immunkompromittierten Patienten kann es bei Primärinfektion oder Reaktivierung von Zytomegalievirus ohne Behandlung zu Organkomplikationen und Tod kommen. Nach einer Transplantation ist das Hauptziel die Verhinderung der Zytomegalieerkrankung, deren frühe Diagnose und Therapie zur Verminderung der Morbidität und Mortalität. In der Schwangerschaft stehen die Übertragung und schwere Infektion des Kindes im Vordergrund. Der vorliegende Artikel diskutiert Strategien der Prävention und Behandlung der Zytomegalieinfektion.

### Einführung

Zytomegalieviren (ZMV) sind die häufigste Ursache einer opportunistischen viralen Infektion bei immunkompromittierten Patienten nach Transplantation von Stammzellen oder soliden Organen. Neben direkten Auswirkungen auf den Patienten und das transplantierte Organ sind indirekte Effekte gut dokumentiert: So kommt es nach Infektionen mit ZMV zu einer erhöhten Anfälligkeit für bakterielle oder fungale Infektionen und möglicherweise auch zu einer längerfristigen Beeinträchtigung der Organfunktion [1].

Die vertikale Übertragung von ZMV während der Schwangerschaft von der Mutter auf ihr Kind kann zu einer folgenschweren Infektion des Kindes mit ein- oder beidseitiger Schwerhörigkeit beziehungsweise Taubheit und neurokognitiver Behinderung führen. Die ZMV-Infektion ist mit einer Inzidenz von 0,5–2% aller Lebendgeburten die häufigste Ursache einer sogenannten kongenitalen Infektion [2].

Das grösste Risiko für eine kongenitale Infektion besteht bei Primoinfektion der Mutter während der Schwangerschaft. Eine ZMV-seronegative Frau hat ein Risiko von 1–4%, sich während der Schwangerschaft anzustecken, bei Primoinfektion sind 30–50% der Kinder infiziert, 10–18% sind als Ausdruck der schweren Infektion bei der Geburt symptomatisch, 25% der anderen zeigen Symptome und Folgen in den ersten zwei Lebensjahren. ZMV-seropositive Frauen haben ein deutlich geringeres Risiko, sind aber nicht komplett geschützt: Eine fetale Infektion wird bei 0,5–2% der Kinder beschrieben, sei es bei Virusreaktivierung oder Reinfektion der Mutter, <1% dieser Kinder sind symp-



tomatisch bei Geburt, und 8% entwickeln Zeichen in den ersten zwei Jahren. Im Hinblick auf die hohe Seroprävalenz der Mütter (50–75%) ist Letzteres die häufigere Situation für eine kongenitale ZMV-Infektion [2–4].

### Begriffe

Begrifflich sollte zwischen einer asymptomatischen Replikation, dem Nachweis von ZMV-DNA-Kopien im Blut ohne Symptome, und einer Zytomegalieerkrankung, dem Nachweis von ZMV-DNA-Kopien im Blut mit

Beschwerden, unterschieden werden. Beim Nachweis von IgG-Antikörpern gegen ZMV spricht man von Seropositivität.

Die Serologie hat ausser für den Nachweis einer Serokonversion keinen Stellenwert mehr bei der Akutdiagnostik. Der Nachweis der ZMV-DNA-Kopien erfolgt üblicherweise quantitativ und sollte gemäss *World Health Organization (WHO)* standardisiert in Internationalen Einheiten (IE)/ml angegeben werden.

## Prävention

### Patienten nach Transplantation

Ohne präventive Massnahmen besteht das Risiko einer Reaktivierung bei bereits seropositivem Patienten. Am höchsten ist das Risiko für eine ZMV-Infektion im seronegativen Empfänger, der ein Organ eines seropositiven Spenders erhält [5]. Über 50% dieser seronegativen Empfänger werden eine Replikation von ZMV im Blut aufweisen, und etwa ein Drittel wird erkranken, initial mit einem sogenannten viralen Syndrom mit unspezifischen Symptomen wie Malaise, Müdigkeit und Fieber. Manifestationen sind in allen Organen möglich, wobei Leber, Darm und Lunge besonders betroffen sind. Ausser bei der Retinitis und Kolitis sind das virale Syndrom und der Organbefall von einer Virämie begleitet – heute wird dafür an den meisten Zentren der Genomnachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) im Blut bevorzugt.

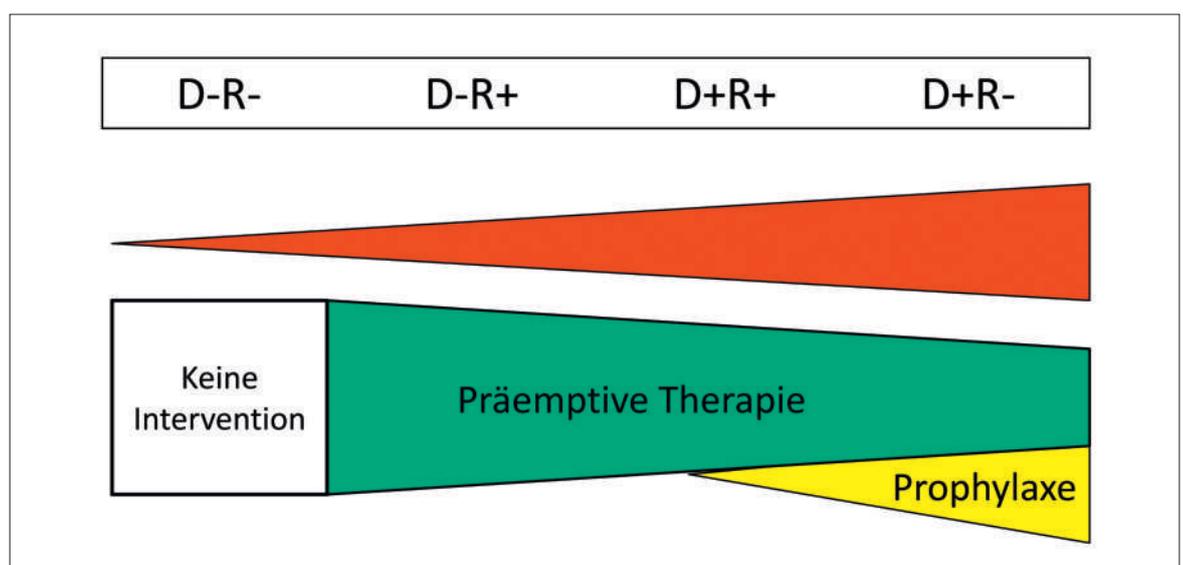
### Präemptive Therapie und Prophylaxe

Zur Verhinderung einer Zytomegalieerkrankung gibt es zwei Grundkonzepte: die präemptive Therapie und die Prophylaxe (Abb. 1). Die präemptive Strategie macht sich zu Nutzen, dass die ZMV-Replikation relativ langsam erfolgt, so dass bei regelmässiger Messung eine Therapie in der (noch) asymptomatischen Phase gestartet werden kann. Dies hat den Vorteil, nur diejenigen Patienten zu behandeln, die effektiv eine Replikation aufweisen. Bei der Prophylaxe wird die Replikation medikamentös unterdrückt. Diese wird heute bis zu sechs Monate nach Transplantation durchgeführt. In vielen Zentren wird die Prophylaxe bei hohem Risiko (Spender ZMV-positiv, Empfänger ZMV-negativ) eingesetzt, während die präemptive Strategie bei mittlerem Risiko (Empfänger bereits seropositiv für ZMV) zum Zuge kommt. Dies gilt für die Empfänger solider Organe. Nach Stammzelltransplantation wird häufig eine präemptive Strategie gewählt, insbesondere da die

### Zur Verhinderung einer Zytomegalieerkrankung gibt es zwei Grundkonzepte: die präemptive Therapie und die Prophylaxe.

Substanz der Wahl, Valganciclovir, ein hohes hämatotoxisches Potential aufweist.

Beide Strategien sind, sofern korrekt eingesetzt, gleich effizient in der Reduktion der Zytomegalieerkrankung. Ihr Einfluss auf die postulierten indirekten Effekte (z.B. langfristige Organfunktion) wird kontrovers diskutiert [6, 7]. Ein zusätzlicher Vorteil der Prophylaxe ist



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der Präventionsstrategien nach Transplantation.

Das Risiko nimmt in Abhängigkeit der serologischen Konstellation zu.

Abkürzungen: D = Donor; R = Recipient/Empfänger; – = negativ für ZMV-Serologie; + = positiv für ZMV-Serologie

Aus: Fehr T, Cippà PE, Mueller NJ. Cytomegalovirus post kidney transplantation: prophylaxis versus pre-emptive therapy? *Transpl Int.* 2015;28(12):1351–6. John Wiley and Sons. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

die gleichzeitige Reduktion weiterer Infektionen aus der Herpesfamilie (Varizella-Zoster-Virus, Herpes-simplex-Virus 1 und 2, humanes Herpesvirus 6) [1].

### Kongenitale ZMV-Infektion

Die Prävention der kongenitalen ZMV-Infektion ist schwierig und unbefriedigend. Abgesehen von allgemeinen Hygieneempfehlungen (Handhygiene im Kontakt mit potentiell kontagiösen Körpersekreten) gibt es bis heute keine spruchreifen Empfehlungen, mit denen eine schwangere Frau sich selbst und ihr Kind schützen kann [3].

Die Primoinfektion in der Schwangerschaft wird serologisch diagnostiziert anhand von IgG-Anstieg, Avidität und allenfalls IgM. Eine Amniozentese >6 Wochen nach Infektion und >21 Schwangerschaftswochen kann die Infektion beim Kind allenfalls bestätigen [4], die Risiken müssen gegenüber den Konsequenzen (Interuptio?) abgewogen werden.

Die intrauterine Therapie mit Immunglobulin wird aufgrund der Risiken bei nicht nachgewiesener Wirkung nicht empfohlen, ebenso wie auch die antivirale Therapie mit (Val-)Ganciclovir in der Schwangerschaft [3, 4, 8]. Mangels Intervention beziehungsweise Therapieoption wird auch kein generelles Screening während der Schwangerschaft [4] oder bei Neugeborenen empfohlen. Ansätze zur Entwicklung einer Impfung waren bisher nicht erfolgreich respektive sind heute noch nicht so weit [9].

## Therapie

### Patienten nach Transplantation

Bei Nachweis einer asymptomatischen Replikation im Rahmen der präemptiven Strategie oder bei klinischen Symptomen muss eine Therapie eingeleitet werden.

### Bei Nachweis einer asymptomatischen Replikation im Rahmen der präemptiven Strategie oder bei klinischen Symptomen muss eine Therapie eingeleitet werden.

Die Behandlung besteht aus der therapeutischen Dosis von intravenösem Ganciclovir oder alternativ durch das gut bioverfügbare orale Valganciclovir.

Die initiale Therapie ist peroral möglich – wir empfehlen jedoch, dass bei Zytomegalieerkrankung und notwendiger Hospitalisation mit der intravenösen Gabe begonnen und das Therapieansprechen klinisch und mittels Abfall der ZMV-PCR im Blut dokumentiert wird, bevor auf die perorale Galenik umgestellt wird [10].

Ein Anstieg der Virämie wird auch nach Therapiestart gelegentlich beobachtet und bedeutet nicht ein Thera-

pieversagen. Spätestens zwei Wochen nach Therapiestart sollte aber eine deutliche Reduktion (Abfall minimal 1 log) dokumentiert werden, begleitet von einer klinischen Verbesserung. Ist dies nicht der Fall, sollte zuerst die Dosierung überprüft werden, da es vorkommen kann, dass diese nicht an eine sich verbessernde Nierenfunktion angepasst wurde. Bei adäquater Dosierung hingegen sollte eine Resistenzprüfung durchgeführt werden.

Alternative antivirale Substanzen wie Foscarnet und Cidofovir weisen ein erhebliches Nebenwirkungsprofil auf und sollten nur bei zwingender Indikation, zum Beispiel Resistenzentwicklung, eingesetzt werden [11].

### Kongenitale ZMV-Infektion

Die Diagnose der kongenitalen ZMV-Infektion wird bei klinischem Verdacht (Mikrozephalie, Ikterus, Petechien, Hepatosplenomegalie) mittels Virusnachweis in den ersten zwei Lebenswochen zuverlässig und am einfachsten im Urin gestellt (nachträglich allenfalls mittels PCR aus der Guthrie-Karte).

Bei Neugeborenen, aber nur jenen mit symptomatischer kongenitaler ZMV-Infektion und Zeichen einer Infektion des zentralen Nervensystems kann heute in den ersten Lebenstagen eine antivirale Behandlung mit Ganciclovir beziehungsweise Valganciclovir über bis zu sechs Monate in Betracht gezogen werden; dies aufgrund von zwei grossen randomisierten kontrollierten Studien, in denen diese Therapie einen günstigen Effekt auf Schwerhörigkeit und neurokognitive Entwicklung zeigten [12].

Symptomatische und asymptomatische Kinder müssen in den ersten drei bis fünf Lebensjahren regelmässig bezüglich Gehör, Visus und neurologischer Entwicklung kontrolliert werden, weil sich bei einem relevanten Teil die Symptomatik respektive Behinderung erst im Verlauf zeigt, aber eine rechtzeitige Therapie (z.B. Hörversorgung für eine gute Sprachentwicklung) erfordert.

## Neue Entwicklungen und Ausblick

Der Durchbruch in der Behandlung der früher oft letalen Zytomegalieerkrankung war die Einführung des Ganciclovir 1989 und des besser bioverfügbaren Valganciclovir 2001, und damit einer peroralen Alternative. Damit konnte zwar eine effiziente perorale Prophylaxe-strategie umgesetzt werden, und Patienten mit mittelschweren Zytomegalieerkrankungen können ambulant therapiert werden. Die zwei Hauptprobleme aber sind die Hämatotoxizität und die Resistenzentwicklung. Die Toxizität zwingt häufig zu einer Dosisreduktion, die dann wegen subtherapeutischer Spiegel

Korrespondenz:  
 Prof. Dr. med. Nicolas Müller  
 Leitender Arzt  
 Klinik für Infektiologie  
 und Spitalhygiene  
 UniversitätsSpital Zürich  
 RAE U 70  
 Rämistrasse 100  
 CH-8091 Zürich  
 Nicolas.Mueller[at]usz.ch

ihreseite wieder die Resistenzentwicklung fördert. Alle bisherigen alternativen Medikamente sind sehr toxisch und nur intravenös verfügbar.

Ein Lichtblick sind zwei neue perorale Substanzen, Brincidofovir (CMX001) und Letermovir (AIC246), die sich in randomisierten Prophylaxestudien nach Stammzelltransplantation im Vergleich zur präemptiven Therapie bewährt haben [13, 14]. Eine dritte Substanz, Maribavir, zeigte keinen Benefit, war aber unterdosiert [15].

Aus klinischer Sicht sind diese Substanzen nicht nur wegen ihres Potentials als Prophylaxe interessant, sondern auch wegen eines zum Teil komplett vom Ganciclovir unterschiedlichen Wirkmechanismus, was deren Einsatz auch bei Ganciclovir-resistenten Stämmen ermöglicht.

Keines dieser Medikamente ist aktuell zugelassen, und für «compassionate use» nur sehr schwierig erhältlich [16].

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Bildnachweis

Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme von Zytomegalieviren. © Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

#### Literatur

- 1 Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2601–14.
- 2 Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007;17(4):253–76.
- 3 James SH, Kimberlin DW. Advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(1):81–5.
- 4 Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):B5–B11.
- 5 Fehr T, Cippà PE, Mueller NJ. Cytomegalovirus post kidney transplantation: prophylaxis versus pre-emptive therapy? *Transpl Int.* 2015;28(12):1351–6.
- 6 Stern M, Hirsch H, Cusini A, van Delden C, Manuel O, Meylan P, et al. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment. *Transplantation.* 2014;98(9):1013–8.
- 7 Manuel O, Kralidis G, Mueller NJ, Hirsch HH, Garzoni C, van Delden C, et al. Impact of antiviral preventive strategies on the incidence and outcomes of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13(9):2402–10.
- 8 Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1316–26.
- 9 Schleiss MR, Bierle CJ, Swanson EC, McVoy MA, Wang JB, Al-Mahdi Z, Geballe AP. Vaccination with a Live Attenuated Cytomegalovirus Devoid of a Protein Kinase R Inhibitory Gene Results in Reduced Maternal Viremia and Improved Pregnancy Outcome in a Guinea Pig Congenital Infection Model. *J Virol.* 2015;89(19):9727–38.
- 10 Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(9):2106–13.
- 11 Kotton CN, Kumar D, Calliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A. Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013;96(4):333–60.
- 12 Kimberlin DW, Aban I, Acosta EP. Valganciclovir for Congenital Cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2463.
- 13 Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1781–9.
- 14 Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, Vance E, Papanicolaou GA, Mullane KM, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1227–36.
- 15 Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(4):284–92.
- 16 Griffiths P, Lumley S. Cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(6):554–9.

## Das Wichtigste für die Praxis

- Bei immunkompetenten Patienten verläuft eine Primärinfektion mit Zytomegalievirus trotz manchmal erheblicher Klinik in den allermeisten Fällen ohne Konsequenzen und ist höchstens von differentialdiagnostischem Interesse.
- Bei immunkompromittierten Patienten kann es ohne Behandlung zu Organkomplikationen und Tod führen.
- Zur Verhinderung der Zytomegalieerkrankung werden nach Transplantation zwei verschiedene Strategien eingesetzt, je mit Vor- und Nachteilen: die präemptive Therapie und die Prophylaxe. Beide sind bezüglich Reduktion der Zytomegalieerkrankung ebenbürtig.
- In der Schwangerschaft kann es insbesondere bei Primoinfektion der Mutter zur Übertragung und Infektion mit schweren Folgen für das ungeborene Kind kommen.
- Beim Neugeborenen mit symptomatischer kongenitaler ZMV-Infektion (inklusive Befall des zentralen Nervensystems) ist eine antivirale Therapie zu diskutieren. Hingegen gibt es keine Wirksamkeitsdaten oder Empfehlungen für eine Therapie während der Schwangerschaft.