

DOI	10.1007/s00608-013-0133-z
Copyright	Springer-Verlag Wien – 2014

Originalien

Zytomegalievirusinfektion des Frühgeborenen über die Muttermilch

B. Resch

Klinische Abteilung für Neonatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. B. Resch

Klinische Abteilung für Neonatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 34/2

8036 Graz

Österreich

bernhard.resch@medunigraz.at

Online publiziert: Onlinedatum erscheint nach Freigabe

Das humane Zytomegalievirus (HCMV; HHV-5) gehört zur Gruppe der Herpesviridae, genauer zur Untergruppe der β -Herpesviridae mit langsamer Replikationszeit und engem Wirtsspektrum. Mit einem Durchmesser von 200 nm ist es das größte der Herpesviren ([Abb. 1](#)). HCMV vermehrt sich in epithelialen Zellen, wobei die Vermehrung des doppelsträngigen DNA-Genoms im Zellkern stattfindet. In fast allen Organen sind aufgrund des zytopathogenen Effekts von HCMV Riesenzellen mit Kerneinschlusskörpern, sog. Eulenaugenzellen ([Abb. 2](#)), zu finden. HCMV persistiert lebenslang in Monozyten und

Granulozyten; eine Reaktivierung im Rahmen einer Schwäche des Immunsystems, z. B. unter immunsuppressiver Therapie, ist möglich.

Etwa 50–60% der Erwachsenen sind HCMV-IgG-positiv und damit Träger von HCMV. In einem aktuellen Review von 2013 in *Clinical Microbiology Reviews* wurde die HCMV-Seroprävalenz bei Frauen im gebärfähigen Alter weltweit dargestellt, wobei Europa, Nordamerika und Australien Raten von 50–80% aufwiesen, Südamerika, Südafrika und Südasien Raten >90%. Interessanterweise betrugen die Prävalenzraten konnataler HCMV-Infektionen unabhängig von der mütterlichen Seroprävalenzrate zumeist 0,3–1,5%, lediglich in einigen Gebieten Afrikas und Südasiens lagen sie darüber, in Graz mit 0,22% darunter (vergleichbar mit der Rate in Deutschland).

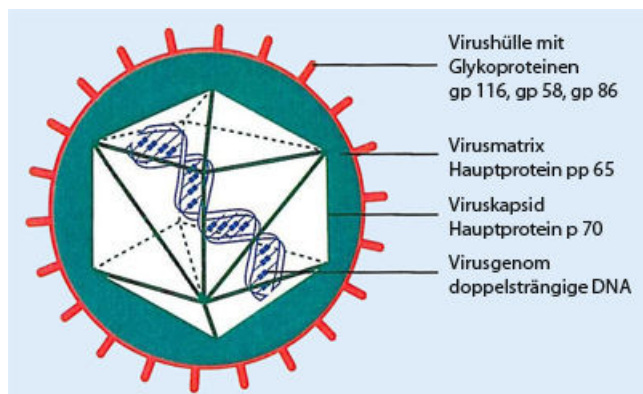


Abb. 1 Schematische Darstellung eines humanen Zytomegalievirus. Nach dem gleichen Bauplan sind alle Herpesviren aufgebaut. (Aus: *Biotest Pharmazeutika*, Prophylaxe und Therapie von CMV-Infektionen)

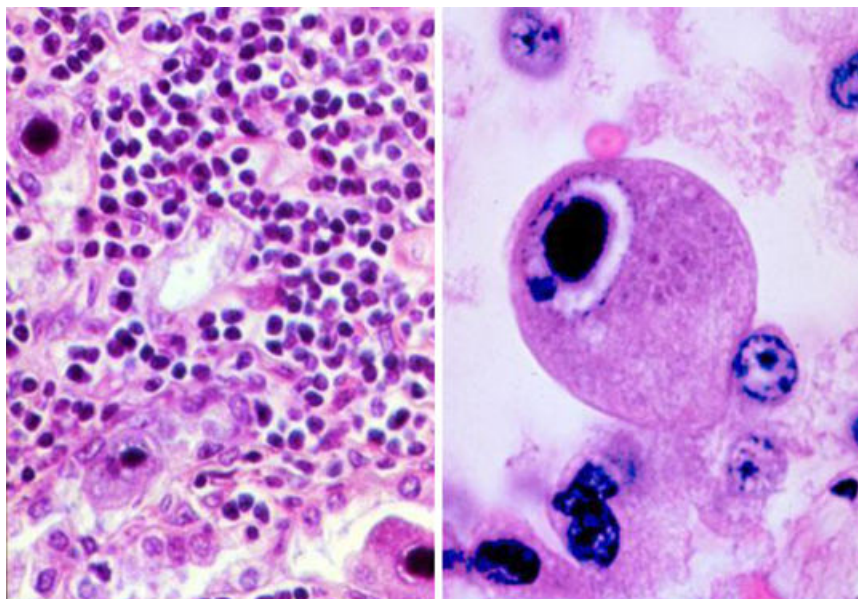


Abb. 2 Zytoplasmatische, zumeist basophile Einschlusskörperchen mit Bildung von „Eulenaugenzellen“ durch das humane Zytomegalievirus. (Aus: <http://www.histopathology-india.net/CMV.htm>, vom 7. Mai 2013)

Historischer Rückblick

Da das Virus monate- bis jahrelang in Speichel, Urin, Sperma, Vaginalsekret, Tränen und Blut ausgeschieden wird, spielen diese Körperflüssigkeiten sowie v. a. die Muttermilch im Sinne der horizontalen Übertragung eine Rolle. Im Jahr 1967 wurde erstmals der Nachweis von HCMV in der Muttermilch erbracht (**Abb. 3**). Die Prävalenz einer HCMV-Virolaktie wurde anfangs mit 27% innerhalb der ersten 3 Wochen angegeben (Hayes et al. 1972), später mit 58%, wobei HCMV öfter in der Muttermilch als im Kolostrum nachgewiesen werden konnte (Stagno et al. 1980). 1983 wurde eine Infektionsrate von 69% mit asymptomatischen Verläufen bei den reifgeborenen Kindern und einer Pneumonitis bei 2 Frühgeborenen berichtet (Dworsky et al. 1983). Erstmals wurden zu dieser Zeit auch bei den Kindern Laborveränderungen wie Neutropenie, Lymphozytose, Thrombozytopenie sowie klinische Auffälligkeiten im Sinne einer Hepatosplenomegalie (Yaeger et al. 1983) beschrieben. Im Jahr 1994 wurde von einer mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nachgewiesenen Übertragungsrate von 92% berichtet (Hotsubo et al. 1994). Hamprecht (1998) und Vochem (1998) berichteten von einer hohen Inzidenz der HCMV-Reaktivierung bei stillenden Müttern frühgeborener Kinder; erstmals wurden sehr unreife Frühgeborene als Hochrisikokinder für eine symptomatische HCMV-Infektion dargestellt. Hamprecht et al. veröffentlichten 2001 in *The Lancet* eine kumulative Transmissionsrate von 37% mit etwa 50%igem Nachweis einer symptomatischen HCMV-Infektion bei den Kindern.

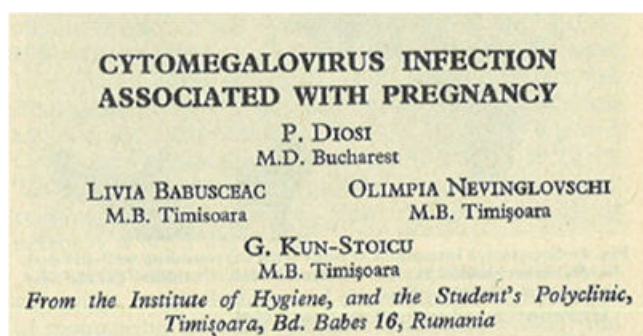


Abb. 3 Erstbeschreibung der Exkretion des humanen Zytomegalievirus in der Muttermilch. (*Lancet* 1967)

Dies führte dazu, dass beispielsweise die Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) 2003 folgende Empfehlungen zur Verhinderung einer HCMV-Infektion über die Muttermilch herausgab:

- Erhebung des HCMV-Status der Mutter als Grundlage für jedes weitere Vorgehen bei drohender Frühgeburt
- Ist die Mutter HCMV-negativ, darf abgepumpte Milch unpasteurisiert verfüttert und das Kind jederzeit zum Stillen angelegt werden.
- Ist die Mutter HCMV-seropositiv, ist das Kolostrum zu verwerfen, da es nicht pasteurisiert werden kann, und die Muttermilch zu pasteurisieren.
- Die Pasteurisierung sollte mittels Holder-Verfahren bei 62,5°C über 30 min erfolgen.
- Die Pasteurisierung der Muttermilch sollte bis zur vollendeten 34. Gestationswoche erfolgen.

Aufgrund der Vorteile der Muttermilch (Schutz vor Infektionen durch IgA, Makrophagen, Lysozym, Laktoferrin, Transferrin, Leukozyten, freie ungesättigte Fettsäuren, Monoglyzeride) und des Stillens [American Academy of Pediatrics (AAP), *Pediatrics* 1998] zusammen mit Langzeiteffekten wie einem verminderten Allergierisiko und einer besseren neurokognitiven Entwicklung wurden die Pasteurisierung der Muttermilch und die damit verbundene Zerstörung antiinfektiöser und antiinflammatorischer Substanzen zunehmend infrage gestellt.

Epidemiologie der Übertragung von HCMV über die Muttermilch

Basis der folgenden Daten sind die von mir betreute Diplomarbeit von Dr. S. Kurath aus dem Jahr 2008 sowie die nachfolgende Publikation in *Clinical Microbiology and Infection* im Jahr 2010. In einer systematischen Recherche wurde die gefundene Literatur auf folgende Punkte untersucht:

- HCMV-Transmission von der Mutter auf das frühgeborene Kind während der Laktation
 - Angaben zur Seropositivität der Mütter
 - Virusnachweis in der Muttermilch (Konversionsrate und Zeitpunkt der Konversion während der Laktation)
 - Methodik des HCMV-Nachweises

- Seropositivität des Neugeborenen (Rate und Zeitpunkt des Nachweises beim Kind)
- Erkrankungsrisiko für das Neugeborene
- Art der kindlichen Erkrankung
- Folgen der kindlichen Erkrankung
- Untersuchung auf mögliche Langzeitschädigung
- Vorteile der Muttermilchernährung für das Frühgeborene
- Verfahren zur Virusinaktivierung in der Muttermilch und deren Auswirkungen auf die Inhaltsstoffe der Muttermilch unter besonderer Berücksichtigung der Immunglobuline und des Lysozyms
 - Hitzeinaktivierungsverfahren (Kochen, Pasteurisieren, Holder-Verfahren)
 - Kryokonservierung
- Diskussion der Notwendigkeit der Virusinaktivierung der Muttermilch für Frühgeborene unter 32 Schwangerschaftswochen bzw. unter 1500 g Geburtsgewicht
 - Internationale Empfehlungen
 - Kommentare aus der wissenschaftlichen Literatur

In den zur Auswertung herangezogenen 13 Studien bezüglich der Übertragung von HCMV auf das neugeborene Kind via Muttermilch differierten die Angaben bezüglich der HCMV-Seropositivität der Mütter zwischen 52 und 93,5% ([Tab. 1](#)). Der HCMV-Nachweis bei Kindern, die von seropositiven Müttern gestillt wurden, lag zwischen 4,2 und 100% ([Tab. 1](#)). Dies verdeutlicht die enorme Variabilität hinsichtlich der Virusübertragung. In der Muttermilch wurde HCMV in 44,6–96% der Fälle nachgewiesen ([Tab. 2](#)). Im Nelson Textbook of Pediatrics von 2007 wird die Transmissionsrate von HCMV von der Mutter auf das Neugeborene über die Muttermilch mit 50% angegeben. Die in den Studien angegebenen Zeitpunkte des Nachweises von HCMV in der Muttermilch differierten zwischen 8 und 119 Tagen und lagen im Mittel innerhalb der ersten 2 Wochen post partum ([Tab. 1](#)). Der Zeitpunkt des HCMV-Nachweises bei Kindern differierte ebenfalls und lag bei 2–12 Wochen post partum. Im Mittel gelang der HCMV-Nachweis bei den Kindern innerhalb der ersten 6 Wochen post partum.

Der Nachweis von HCMV erfolgte in den meisten Studien mittels Kultur und PCR. In zwei Studien wurde HCMV mittels Enzymimmunassay (EIA) nachgewiesen. Serologische Methoden wurden in allen Studien angewendet, weiters waren alle Studien prospektiv angelegt. Bei drei Studien konnten keine Angaben zur mütterlichen Seropositivität gefunden

werden und nur in einem Teil der Arbeiten waren Angaben bezüglich des HCMV-Nachweises in der Muttermilch sowie dessen Zeitpunkts enthalten. Fallberichte wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen.

In [Abb. 4](#) sind die am häufigsten beschriebenen Symptome bei den Kindern gezeigt. Die folgenden Symptome wurden in Zusammenhang mit einer über die Muttermilch akquirierten HCMV-Infektion beschrieben: sepsisähnliche Symptome, Hepatopathie, Hepatosplenomegalie, Hepatitis, Thrombozytopenie, Neutropenie, Myoklonien, Petechien, respiratorisches Disstresssyndrom (RDS), Hyperbilirubinämie und Gelbsucht, Bradykardien, Apnoen, Cholestase, Darmsteifungen, grau-fahles Hautkolorit, Leberenzymerrhöhung, Pneumonitis, Lymphadenopathie und makulopapulöses Exanthem. Die Häufigkeiten der symptomatischen HCMV-Erkrankung sind in [Tab. 2](#) zusammengefasst. Die Ergebnisse einiger Studien weisen darauf hin, dass die Übertragung von HCMV über die Muttermilch ein Kofaktor für die Verschlechterung der klinischen Symptomatik einer präexistenten pulmonalen, hämatologischen oder hepatischen Vorschädigung bei Frühgeborenen sein kann. Es wird jedoch insgesamt als unwahrscheinlich angesehen, dass eine HCMV-Übertragung über die Muttermilch Symptome bei ansonsten gesunden Frühgeborenen auslöst, die das neonatologische Outcome verschlechtern könnten.

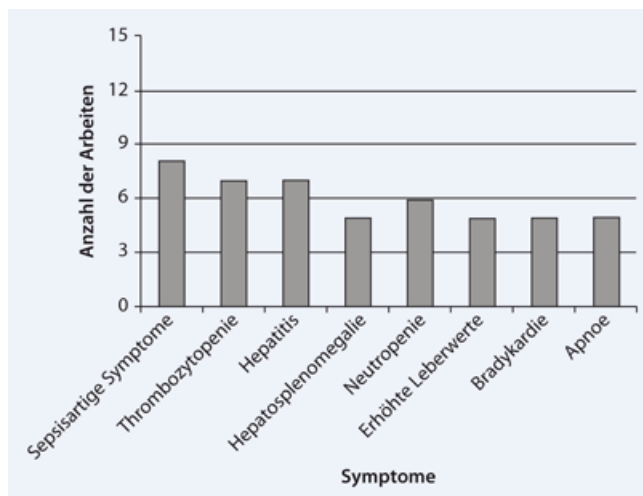


Abb. 4 Darstellung der häufigsten klinischen Symptome des Neugeborenen nach Infektion mit dem humanen Zytomegalievirus über die Muttermilch

Hinsichtlich des Langzeitoutcomes liegen nur wenige Studien vor, die zumindest sicher keine Schwerhörigkeit nachweisen konnten und in Summe lediglich milde neurokognitive Auffälligkeiten im Vergleich zu Kontrollkindern fanden, die oft schwer von den mit der Frühgeburtlichkeit einhergehenden Komplikationen abzugrenzen waren.

Vorteile der Muttermilchernährung für das Frühgeborene

Muttermilch besitzt gegenüber Kuhmilch weniger Eiweiß und Mineralstoffe, mehr Laktose, deutlich mehr sekretorisches IgA, mehr ungesättigte Fettsäuren und Lysozym. Laktoferrin ist ausschließlich in der Muttermilch zu finden. So schützt Muttermilch durch sekretorisches IgA, Makrophagen und Lymphozyten vor Infektionserkrankungen. Muttermilch hat einen hohen Laktosegehalt. Laktose fördert die Entwicklung der Bifidusflora, die potenziell pathogene Keime an der Ausbreitung hindert. Im Gegensatz zur Säuglingsnahrung enthält humane Milch Lysozym, das entzündungshemmend wirkt und Bakterien zerstört. Schließlich findet sich in der Muttermilch auch Laktoferrin, das eine bessere Eisenresorption im Darm gewährleistet und Bakterien Eisen als Wachstumsgrundlage entzieht. In der Milch sind auch antibakterielle Antikörper gegen *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diptheriae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* sowie Antikörper gegen Staphylolysin und Streptolysin nachweisbar. Das Laktoperoxidasesystem stellt einen weiteren Abwehrmechanismus gegen Bakterien dar. Es konnte gezeigt werden, dass es gegen eine Reihe von Bakterien wirksam ist. Darunter finden sich Streptokokken, Pseudomonaden, *E. coli* und *Salmonella* Typhimurium.

Des Weiteren wurden auch Leukozyten in der Muttermilch gefunden. Dabei handelt es sich v. a. um Makrophagen, Schaumzellen, polymorphkernige Leukozyten sowie T- und B-Lymphozyten. Diese Makrophagen, Schaumzellen und Neutrophilen sind gegen Staphylokokken, *E. coli* und *Candida albicans* wirksam. Die Lymphozyten wirken vorwiegend gegen *E. coli* und sind in der Lage, IgA freizusetzen, wobei Kulturen von Makrophagen und B-Zellen mehr IgA freisetzen als B-Zellen allein. Es wird daher angenommen, dass Makrophagen als IgA-Transporter dienen können, da sie selbst nicht in der Lage sind, IgA zu produzieren.

Es wurde auch gezeigt, dass MilCHFette antivirale Eigenschaften aufweisen und in vivo wie auch in vitro die Infektiosität von lipidummantelten Flavi- und α -Viren senken. Freie ungesättigte Fettsäuren und Monoglyzeride sind hierfür verantwortlich. Weitere im Detail noch nicht erforschte Makromoleküle (Nichtimmunglobuline) gehören ebenfalls zu den antiviralen Faktoren der humanen Milch, ihre antivirale Aktivität wurde für das Herpes-simplex-Virus (HSV) und „vesicular stomatitis virus“ nachgewiesen. Von

den in der Muttermilch enthaltenen Lymphozyten kann Interferon nach entsprechender vorausgegangener Stimulation gebildet werden. Wie stark dieser antivirale Effekt jedoch tatsächlich ausfällt, ist bisher noch nicht ausreichend beantwortet worden. Die Zellen der Muttermilch und im Speziellen des Kolostrums dürften durch drei antivirale Mechanismen ihre schützende Aktivität entfalten. Erstens durch die Freisetzung von Interferon, zweitens durch direkte Phagozytose und drittens durch Produktion spezifischer IgA. Trotz allem gibt es keine direkten Beweise, dass Milchzellen durch einen dieser Mechanismen eine virale Infektion in vivo beeinflussen. Es gibt aber Beweise dafür, dass Makrophagen und Neutrophile zelluläre Bestandteile, Bakterien und Pilze phagozytieren. Vermutlich geschieht dies auch mit Viren. In Bezug auf die Frage nach der potenziellen Infektionsgefahr durch Kolostrum zeigte sich, dass bei einem beträchtlichen Anteil der Muttermilchproben Virus-DNA in den ersten 7 Tagen nachgewiesen werden konnte. Die Angaben in der Literatur schwanken hier zwischen 20 und 58%.

Die Milch von Müttern frühgeborener Kinder unterscheidet sich sowohl in der Menge wie auch in der Zusammensetzung von der Milch von Müttern reifgeborener Kinder. Die sog. „preterm milk“ enthält höhere Konzentrationen an Gesamtstickstoff, Eiweißstickstoff, Natriumchlorid, Magnesium, Eisen, Kupfer sowie Zink und hat einen höheren Gehalt an IgA bei früher Laktation. Die Gründe für die andersartige Zusammensetzung der „preterm milk“ sind noch nicht gesichert. Es wird jedoch vermutet, dass die Zusammensetzung in Zusammenhang mit der oft geringeren Milchmengenproduktion steht.

Die Vorteile einer Ernährung mit Muttermilch für Frühgeborene entsprechen den Vorteilen für Reifgeborene. Allerdings kommen bei Frühgeborenen noch einige zusätzliche positive Effekte hinzu. So wurden bei gestillten Frühgeborenen eine stärkere Gewichtszunahme nach Entlassung aus dem Krankenhaus, eine niedrigere Infektionsrate und eine verminderte Inzidenz an retrolentaler Fibroplasie im Vergleich zu einer Ernährung mit anderer Milch gefunden. Weitere wichtige Vorteile einer Ernährung des Frühgeborenen mit Muttermilch sind ein protektiver Effekt gegen die nekrotisierende Enterokolitis, Schutz vor Infektionen allgemein, ein vermindertes Allergierisiko, eine verbesserte Retinafunktion, eine verbesserte neurokognitive Entwicklung und eine größere Toleranz gegenüber enteraler Ernährung.

Verfahren zur Virusinaktivierung in der Muttermilch und deren Auswirkungen auf die Inhaltsstoffe der Muttermilch

Verfahren zur Virusinaktivierung in der Muttermilch umfassen Hitzeinaktivierungsverfahren (Kochen, Pasteurisieren, Holder-Verfahren) und die Kryokonservierung. Beim Erhitzen konnte gezeigt werden, dass die mittlere totale Proteinkonzentration durch Pasteurisieren (62,5°C für 30 min) deutlich gesenkt wurde (Koenig et al. 2005). Ebenso waren IgA und IgG durch Pasteurisieren deutlich erniedrigt. IgM – ohnehin nur in sehr geringen Konzentrationen im Kolostrum vorhanden – waren nach der Pasteurisierung nicht mehr nachweisbar. Beim Einfrieren der Muttermilch zeigten die Kolostrumproben, die roh bei -20°C eingefroren wurden, im Vergleich zu den pasteurisierten Proben äußerst geringe Veränderungen der Konzentrationen von Protein, Lysozym, IgA, IgG, IgM.

In einer Studie von Hamprecht et al. (2004) erwiesen sich sowohl die Holder- als auch die Short-term-Pasteurisierung als sehr effektive Verfahren, um HCMV aus der Muttermilch zu entfernen. Sowohl die Infektiosität als auch die HCMV-RNA wurden komplett eliminiert. Virale DNA konnte durch Tieffrieren bei -20°C für 18 h bis zu 10 Tagen nicht reduziert werden. Die Infektiosität von HCMV konnte nur in einem von 10 Experimenten eliminiert werden. In 4 von 10 Fällen wurde die Viruslast nur inkomplett zerstört, in den restlichen 5 Fällen sogar angehoben (bis zum 3,8-Fachen des Kontrollwerts). Eine hohe Viruslast kann somit durch Tieffrieren nur sehr insuffizient reduziert werden.

Welsh et al. (1997) untersuchten in ihrer Studie die Effektivität von „freezing“, „heating“ und „lipid antiviral activity“ im Hinblick auf die Inaktivierung von HSV-1, Semliki-Forest-Virus (SFV), Coxsackie-Virus B4 und HCMV in der Muttermilch. Sowohl die Erwärmung auf 20°C für 30 min als auch das Erhitzen auf 56°C für 30 min führte nicht zu einer vollständigen Eliminierung von HCMV in der Milch. Bei beiden Methoden waren noch infektiöse Viren nachweisbar. Erhitzen auf 62,5°C für 30 min und Kochen bei 100°C für 5 min (in versiegelten Tuben) erbrachten hingegen eine Reduktion des Virus unter die Nachweisgrenze. Nach Anwendung dieser beiden Methoden war keine Infektiosität mehr gegeben. Nach der Kryokonservierung der Milch bei -15°C für 10 Tage war noch immer infektiöses HCMV nachweisbar.

Sogar nach Einfrieren der Muttermilch bei -20°C für ein Jahr war es möglich, infektiöse Viren aus der Molkefraktion dieser Muttermilch zu isolieren (Maschmann et al. 2006). Eine Zusammenfassung der unterschiedlichen Virusinaktivierungsverfahren und der Auswirkungen auf antiinfektiöse Substanzen der Muttermilch findet sich in [Tab. 3](#).

Empfehlungen zur Muttermilchverfütterung an Frühgeborene unter 32 Schwangerschaftswochen bzw. unter 1500 g Geburtsgewicht

Die AAP (2005) empfiehlt Stillen sowohl bei gesunden Reif- wie auch bei Frühgeborenen basierend darauf, dass Muttermilch die beste Ernährung des neugeborenen Kindes bis zum Alter von 6 Monaten im Hinblick auf die Gesundheit, das Wachstum und die Entwicklung des Kindes sei. Die AAP weist auch darauf hin, dass die Ernährung des Kindes mit Muttermilch sowohl die Inzidenz als auch die Schwere zahlreicher infektiöser Erkrankungen bei Frühgeborenen herabsetzt. Hierzu zählen u. a. die bakterielle Meningitis, Diarrhö, Atemwegserkrankungen, nekrotisierende Enterokolitis, Bakteriämie, Otitis media, Harnwegsinfektionen und „late onset sepsis“.

Wie in der Arbeit von Hamprecht et al. beschrieben, empfiehlt die French Society for the Safety of Nutrition, keine rohe Muttermilch an frühgeborene Kinder mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen oder einem Geburtsgewicht unter 1500 g zu verfüttern. Am Universitätsklinikum Tübingen, dem Olgahospital Stuttgart und der Universitätskinderklinik Würzburg wird primär unbehandelte Muttermilch, supplementiert und nicht pasteurisiert, auch an sehr kleine Frühgeborene HCMV-seropositiver Mütter nach Zustimmung der Eltern verfüttert. In Österreich wird sehr unterschiedlich vorgegangen; einige Abteilungen verfüttern unbehandelte Muttermilch, andere halten sich an die Empfehlungen der österreichischen Ernährungskommission.

Die California Perinatal Quality Care Collaborative empfiehlt folgendes Vorgehen bei Frühgeborenen unter 32+0 Schwangerschaftswochen:

- Bis der HCMV-Status der Mutter geklärt ist, wird die Muttermilch bzw. das Kolostrum für 12–24 h bei -20°C eingefroren und anschließend verfüttert.

- Ist die Mutter HCMV-positiv, wird die Muttermilch für 12–24 h bei -20°C eingefroren und danach verfüttert. Dieses Vorgehen wird empfohlen, bis das Frühgeborene 32+0 Gestationswochen alt ist.
- Ist die Mutter HCMV-negativ, kann die Muttermilch frisch verfüttert werden.
- Die Pasteurisierung der Muttermilch bis zu einem Alter von 32+0 Gestationswochen ist nach wie vor möglich.

In ähnlicher Art und Weise hat die Ernährungskommission der ÖGKJ ihre Empfehlungen überarbeitet und 2012 in der *Monatsschrift Kinderheilkunde* veröffentlicht. Wir veröffentlichten 2010 einen Algorithmus im *Pediatric Infectious Disease Journal*, den wir in [Abb. 5](#) darstellen und der Diskussionspunkt sein möge.

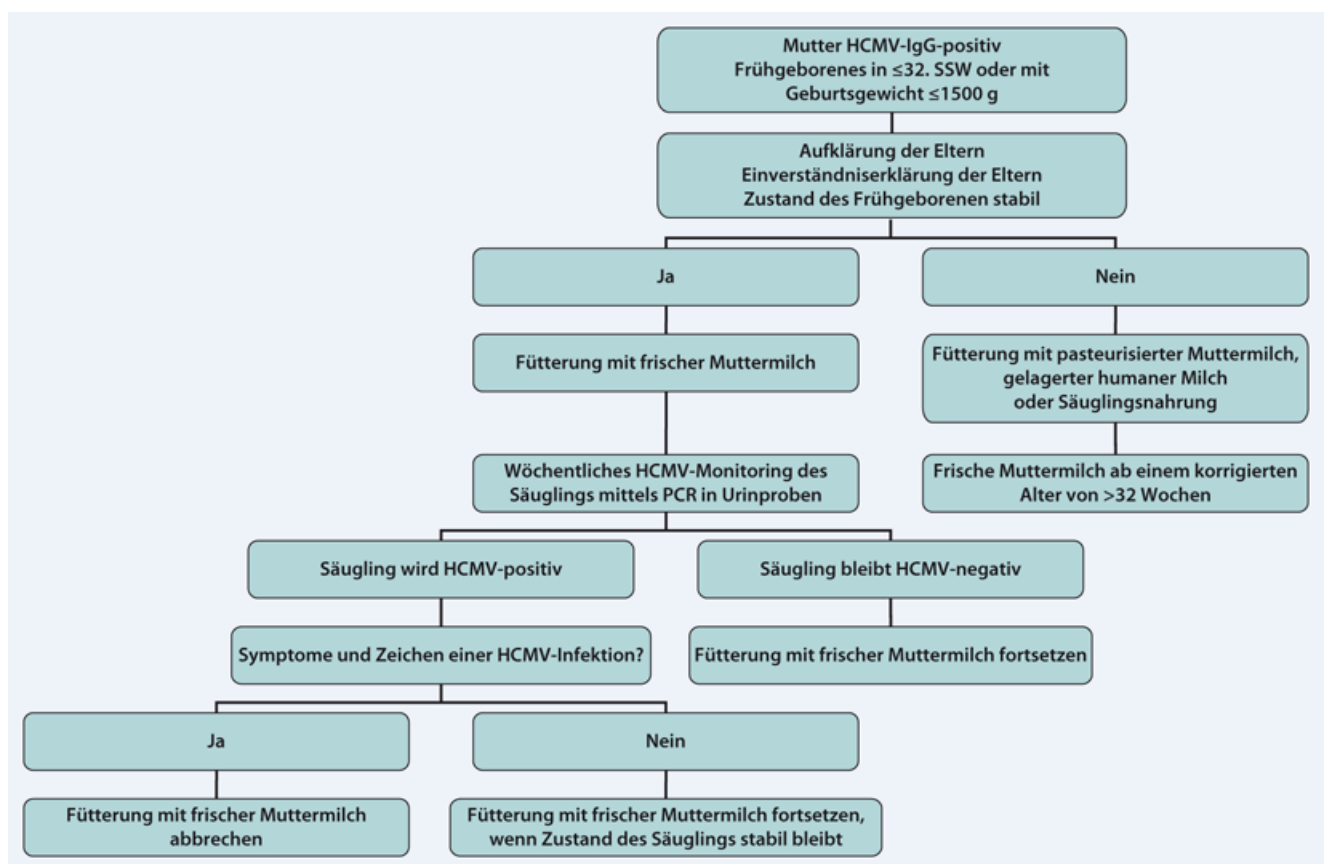


Abb. 5 Versuch eines neuen Algorithmus zur Muttermilchernährung von Frühgeborenen unter 32 Schwangerschaftswochen bzw. unter 1500 g Geburtsgewicht mit HCMV-IgG-positiver Mutter. HCMV Humanes Zytomegalievirus; IgG Immunglobulin G; PCR Polymerase-Kettenreaktion; SSW Schwangerschaftswoche. (Kurath, Resch, *Pediatric Infectious Disease Journal* 2010; 29:680).

Resümee

Aufgrund der aktuellen Datenlage kann man festhalten, dass die Transmissionsrate und Inzidenz einer kindlichen HCMV-Infektion beim Frühgeborenen deutlich niedriger sind als in der von Hamprecht 2001 publizierte Arbeit. Allerdings hat sich auch in einer Nachuntersuchung dieser Kohorte gezeigt, dass eine HCMV-Infektion des Frühgeborenen in der Neonatalperiode keinen wesentlichen negativen Effekt auf das Langzeitoutcome von Frühgeborenen hat. Daher ist eine gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung bezüglich der Verfütterung pasteurisierter oder frischer Muttermilch an das Frühgeborene individuell für jedes Mutter-Kind-Paar empfehlenswert und diese im Einzelfall zu diskutieren, d. h., bei jedem kleinen Frühgeborenen muss eine ausführliche Elternaufklärung erfolgen. Hier steht das Risiko einer symptomatischen Infektion dem Risiko der Inaktivierung wichtiger Substanzen in der Muttermilch gegenüber. Es liegen derzeit nur wenige Studien zum Langzeitoutcome nach einer HCMV-Infektion über die Muttermilch vor. Jedoch deuten diese darauf hin, dass das Risiko für Spätfolgen als gering anzusehen sein dürfte. Zumindest kann eine Beeinträchtigung des Hörvermögens als ausgeschlossen gelten.

Von den Verfahren zur Viruseliminierung aus der Muttermilch erweist sich allein die Holder-Pasteurisierung (30 min bei 62,5°C) als praktikabel und effektiv. Als großer Nachteil ist die Zerstörung des Großteils der antiinfektiösen Substanzen der Muttermilch anzumerken, mit möglichen negativen Auswirkungen auf das Frühgeborene (s. oben). Mit der Kryokonservierung (bei -20°C) kann zwar eine weitestgehende Schonung der antiinfektiösen Faktoren der Muttermilch erzielt werden, jedoch bleiben auch die Viren zum größten Teil erhalten und es wird kein ausreichender Transmissionsschutz erreicht. Daher ist die Kryokonservierung als nicht empfehlenswertes Verfahren zur Inaktivierung von HCMV in der Muttermilch anzusehen. Keine der aktuell verfügbaren Inaktivierungsmethoden kann jedoch das Risiko einer HCMV-Infektion zu 100% ausschließen.

Häufig steht die Prävention der symptomatischen HCMV-Infektion des Frühgeborenen mit Inaktivierungsverfahren im Mittelpunkt des wissenschaftlichen und klinischen Interesses, jedoch wird selten auf die nachteiligen Auswirkungen eingegangen, die sich aus dem Verlust der antiinfektiösen Faktoren der Muttermilch und des durch sie hervorgerufenen Schutzes des Kindes vor Erkrankungen ergeben. Die für das Frühgeborene besonders wertvolle Frühmilch, das Kolostrum, kann nicht pasteurisiert werden und entfällt damit komplett.

Studien bezüglich des Risikos einer HCMV-Infektion im Vergleich zum Risiko, aufgrund der Pasteurisierung der Muttermilch und des Verwerfens des Kolostrums zu erkranken, sind momentan in zu geringem Ausmaß vorhanden, um konkrete Aussagen darüber treffen zu können. Daher sollte eine individuelle Therapieentscheidung bezüglich der Inaktivierung oder Nichtinaktivierung von HCMV in der Muttermilch einer generell auf alle Frühgeborenen angewendeten Vorgehensweise vorgezogen werden. Auf diese Weise kann zumindest die für das jeweilige Mutter-Kind- bzw. Eltern-Kind-Paar beste Lösung gefunden werden.

Einhaltung ethischer Richtlinien Interessenkonflikt. B. Resch gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur Literatur beim Verfasser

Tab. 1 HCMV-Seropositivität und Übertragungsrate aus 11 Studien

Publikationsjahr	Studiendesign	Anzahl Mütter	HCMV-IgG-positiv, n (%)	Anzahl Kinder	GA	HCMV-Nachweis, MM, n (%)	Zeitpunkt Nachweis, MM	HCMV-Nachweis, Kinder, n (%)
2007	Prospektiv	6	5 (83)	10	24+2 bis 27+5 Wochen	4 (80)	2 Wochen p.p.	2 (29)
2006	Prospektiv	–	–	463	30 Wochen	–	–	40 (8,6)
2005	Prospektiv	77	72 (93,5)	96	<32 Wochen	–	–	4 (4,2)
2004	Prospektiv	37	36 (97,3)	40	<35 Wochen	35 (97,2)	12,3±9,4 Tage	6 (15)
2004	Prospektiv	–	–	22	23+6 bis 32 Wochen	–	–	22 (100)
2004	Prospektiv	73	20 (71,4)	89	24–33 Wochen	48 (66)	–	22 (24,7)
2003	Prospektiv	30	24 (80)	43	<34 Wochen	21 (87,5)	2 Wochen p.p.	3 (10)
2001	Prospektiv	151	78 (52)	170	<32 Wochen	73 (96)	Mittel: 10 Tage p.p.	33 (38)

Publikationsjahr	Studiendesign	Anzahl Mütter	HCMV-IgG-positiv, n (%)	Anzahl Kinder	GA	HCMV-Nachweis, MM, n (%)	Zeitpunkt Nachweis, MM	HCMV-Nachweis, Kinder, n (%)
2001	Prospektiv	–	–	170	<32 Wochen	–	–	33 (38)
1998	Prospektiv	56	29 (52)	67	<32 Wochen	25 (93) von 27 Stillenden	8 Wochen	17 (25,3)
1997	Prospektiv	–	–	–	<32 Wochen	16 (100)	8–119 Tage	16 (100)

GA Gestationsalter; HCMV humanes Zytomegalievirus; IgG Immunglobulin G; MM Muttermilch; p.p. post partum.

Tab. 2 Zusammenfassung der Häufigkeiten symptomatischer HCMV-Erkrankung aus 12 klinischen Studien

Jahr	Mütter HCMV-po- sitiv	Mit Mut- termilch ernährte Kinder	Kinder HCMV-po- sitiv	Anteil (%)	Sympto- matische Kinder	Anteil (%)	Sepsisähn- liche Er- krankung	Anteil (%)
1998	29	29	17	58,6	10	34,5	4	13,8
2001	78	87	33	37,9	16	18,4	4	4,6
2002	24	20	5	25	0	0	0	0
2002	41	33	13	39,4	3	23,1	1	7,7
2003	28	18	1	5,6	0	0	0	0
2004	24	30	3	10	0	0	0	0
2004	36	40	6	15	5	12,5	5	12,5
2005	121	49	13	26,5	0	0	0	0
2005	72	70	4	5,7	1	1,4	1	1,4
2006	56	61	4	6,6	1	1,6	1	1,6
2007	5	7	2	28,6	1	14,3	0	0
2001	29	35	5	14,3	2	5,7	0	0
Mittelwert (Median)				22,8 (20)		9,3 (3,7)		3,5 (0,7)

HCMV Humanes Zytomegalievirus.

Tab. 3 Virusinaktivierungsverfahren und deren Einfluss auf antiinfektive Faktoren in der Muttermilch. (Nach Welsh, *Journal of Pediatrics* 1979)

Antiinfektiver Faktor	In vitro aktiv gegen:	Effekt des Erhitzens
Sekretorisches IgA	Poliotypen 1, 2 und 3; Coxsackie-Type-n A9, B3, B5; ECHO-Typen 6 und 9; Semliki-Forest-Virus; Ross-River-Virus; Rotavirus	Stabil bei 56°C für 30 min; gering reduziert (bis 30%) bei 62,5°C für 30 min; zerstört bei Kochen
Lipide	Herpes-simplex-Virus; Semliki-Forest-Virus; Influenza; Dengue; Ross-River-Virus; murines Leukämievirus; japanisches B-Enzephalitis-Virus	Stabil bei Kochen
Makromoleküle (Nichtimmunglobuline)	Herpes-simplex-Virus; „vesicular stomatitis virus“	Zerstört bei 60°C; stabil bei 56°C für 30 min; zerstört bei Kochen für 30 min
Milchzellen	Über induziertes Interferon aktiv gegen Sendai-Virus	Zerstört bei 62,5°C für 30 min

ECHO „Enteric cytopathogenic human orphan“.