

Aus der Klinik für Geburtsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Retrospektive Datenanalyse zum fetalen und maternalen
Schwangerschaftsausgang nach intrauteriner CMV-
Transmissionsprophylaxe durch Hyperimmunglobuline**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Max Niklas Jonathan Hackelöer

Datum der Promotion: 03.12.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht. In der Anteilserklärung im Anhang findet sich eine detaillierte Beschreibung der Anteile im Einzelnen.

Publikation 1:

Max Hackelöer, Vera Seidel, Wolfgang Henrich, Jan-Peter Siedentopf. Hyperimmunglobuline zur intrauterinen CMV-Transmissionsprophylaxe bei CMV-Erstinfektion in der Schwangerschaft–erste Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018;78(10):P 373.

Publikation 2:

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;302(6):1353-9.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Abstrakt	1
1.1 Deutsche Version.....	1
1.2 Englische Version	2
2 Einleitung	4
2.1 Humane Herpesviren und das humane Zytomegalievirus	5
2.2 Klinik der CMV-Infektion.....	7
2.3 Epidemiologie der kongenitalen CMV-Infektion	8
2.4 Vertikale CMV-Übertragung	10
2.5 Klinik der kongenitalen CMV-Infektion	11
2.6 Prävention der CMV-Primärinfektion.....	14
2.7 Diagnostik der kongenitalen CMV-Infektion	15
2.7.1 <i>Serodiagnostik bei maternaler Primärinfektion</i>	17
2.7.2 <i>Pränataldiagnostik</i>	21
2.8 CMV-Infektionsprophylaxe	23
2.8.1 <i>HIG zur Prävention einer vertikalen Transmission</i>	23
2.9 Postnatale Therapie	25
3 Zielsetzung der Arbeit	26
4 Material und Methoden	27
4.1 Übersicht	27
4.2 Patientinnenkollektiv	28
4.2.1 <i>Einschlusskriterien</i>	28
4.2.2 <i>Ausschlusskriterien</i>	28
4.3 Erhobene Daten	29

4.3.1	<i>Patientinnenakte</i>	29
4.3.2	<i>Fragebogen</i>	29
4.4	Ablauf der Datenerhebung	30
4.4.1	<i>Identifizierung der Patientinnen mit HIG-Therapie</i>	31
4.4.2	<i>Erhebung mittels Fragebogen</i>	31
4.5	Vergleichskollektiv	32
4.6	Endgültiges Studienkollektiv (HIG-Kollektiv).....	33
4.7	Statistische Methoden und Analyse	34
5	Ergebnisse	35
5.1	HIG-Kollektiv	35
5.1.1	<i>Serologische Befunde im HIG-Kollektiv</i>	37
5.1.2	<i>Behandlungsverlauf</i>	40
5.2	Einfluss der HIG-Therapie auf die CMV-Transmissionshäufigkeit	41
5.2.1	<i>Transmissionshäufigkeit</i>	41
5.2.2	<i>Transmissionsprophylaxe mittels HIG</i>	43
5.3	Einfluss der HIG-Therapie auf geburtsmedizinische Komplikationen	44
5.4	Auswertung der Fragebögen zum kindlichen Gesundheitszustand	47
6	Diskussion	52
6.1	Wirksamkeit der HIG-Behandlung zur Verhinderung einer mütterlich -fetalen Übertragung von CMV	52
6.2	Sicherheit der HIG-Behandlung in der Schwangerschaft.....	55
6.3	Auswertung des kindlichen Gesundheitszustands.....	56
6.4	Stellenwert des Screenings auf CMV-Primärinfektion	58
	Literaturverzeichnis	60
	Anhang	68
	Eidesstattliche Versicherung	76
	Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	77
	Lebenslauf	79
	Publikationsliste	80
	Danksagung	81

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Humane Herpesviren (HHV) - Einteilung und assoziierte Erkrankungen	6
Tab. 2: Klinische Symptome und pathologische Laborwerte von Neugeborenen mit symptomatischer kongenitaler Zytomegalievirus-Infektion	12
Tab. 3: Symptomhäufigkeit in Abhängigkeit vom Infektionszeitpunkt	13
Tab. 4: Methoden zum direkten Zytomegalievirus-Nachweis	15
Tab. 5: Methoden zum Nachweis Zytomegalievirus-spezifischer Antikörper	16
Tab. 6: Serologische Befundkonstellationen und Bedeutung für die Diagnose der Zytomegalievirus-Infektion während der Schwangerschaft	20
Tab. 7: Häufige Ultraschallbefunde bei kongenitaler Zytomegalievirus-Infektion	22
Tab. 8: Merkmale des Hyperimmunglobulin-Kollektivs	36
Tab. 9: Gründe für die serologische Untersuchung in der Schwangerschaft.....	36
Tab. 10: Ultraschallergebnisse von Erst-Trimester- und Zweit-Trimester-Screening bei den Patientinnen des Hyperimmunglobulin-Kollektivs	37
Tab. 11: Serologische Befunde bei den Patientinnen des HIG-Kollektivs vor der ersten HIG-Gabe.....	39
Tab. 12: Überblick zum Behandlungsverlauf bei den Patientinnen des HIG-Kollektivs	40
Tab. 13: Transmissionshäufigkeit im Hyperimmunglobulin-Kollektiv	42
Tab. 14: Wirksamkeit der Transmissionsprophylaxe mittels HIG.....	43
Tab. 15: Vergleich der Schwangerschaftsverläufe und geburtshilflichen Komplikationen zwischen der HIG-Gruppe und der Kontrollgruppe	46
Tab. 16: Kindlicher Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Befragung	48
Tab. 17: Klinische Befunde der Neugeborenen mit kongenitaler CMV-Infektion	49
Tab. 18: Ergebnisse der psychomotorischen Tests der Kinder des Hyperimmunglobulin-Kollektivs in den Vorsorgeuntersuchungen U1–U9.....	50

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Weltweite Zytomegalievirus-Seroprävalenz bei Erwachsenen.....	8
Abb. 2: Epidemiologie der kongenitalen CMV-Infektion in Populationen mit hoher und niedriger Seroprävalenz	10
Abb. 3: Vorgehensweise zur Labordiagnostik bei Schwangeren mit Verdacht auf Zytomegalievirus-Primärinfektion	18
Abb. 4: Fetaler Hydrozephalus und fetale Hepatosplenomegalie.....	22
Abb. 5: Fetaler Aszites und fetale Leberverkalkungen	22
Abb. 6: Ablauf der Datenerhebung und Generierung des Patientinnenkollektivs.....	27
Abb. 7: Anzahl der Cytomegalovirus-Hyperimmunglobulin-Therapien pro Jahr	35
Abb. 8: Gestationsalter zum Zeitpunkt der ersten Zytomegalievirus-HIG-Therapie	41

Abkürzungsverzeichnis

AC	<i>Amniozentese</i>
AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i>
AK	<i>Antikörper</i>
CMV	<i>Zytomegalievirus</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
CVK	<i>Campus Virchow Klinikum: Charité - Universitätsmedizin Berlin</i>
DNA	<i>Desoxyribonukleinsäure</i>
GA	<i>Gestationsalter</i>
gB	<i>Glykoprotein B</i>
GCV	<i>Ganciclovir</i>
HHV	<i>Humanes Herpesvirus</i>
HIG	<i>Hyperimmunglobulin</i>
IE	<i>Internationale Einheiten</i>
IgeL	<i>Individuelle Gesundheitsleistung</i>
IgG	<i>Immunglobulin G</i>
IgM	<i>Immunglobulin M</i>
KG	<i>Körpergewicht</i>
KSHV	<i>Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus</i>
SNHL	<i>Sensorineuraler Hörverlust</i>
SSW	<i>Schwangerschaftswoche</i>
VGCV	<i>Valganciclovir</i>

1 Abstrakt

1.1 Deutsche Version

Einleitung

Die kongenitale Zytomegalievirus-(CMV)-Infektion ist die Hauptursache für einen Hörverlust und eine geistige Behinderung bei Neugeborenen und Kindern bis zum Schuleintritt ohne genetische Störung. Bei einer CMV-Primärinfektion während der Schwangerschaft beträgt die Transmissionsrate ca. 40%; bei Geburt zeigen etwa 11% der kongenital infizierten Kinder Symptome. Die therapeutischen Möglichkeiten einer CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft sind begrenzt. Die Gabe von Hyperimmunglobulinen (HIG) zur Verhinderung einer materno-fetalen CMV-Übertragung wird kontrovers diskutiert. Das Ziel der vorliegenden Studie war die Analyse der Häufigkeit von fetalen Infektionen und Schwangerschaftskomplikationen bei Schwangeren, die zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.05.2017 eine CMV-HIG-Therapie mit dem Ziel der Transmissionsprophylaxe in der Ambulanz für Suchterkrankungen und Infektionen in der Schwangerschaft an der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin erhielten. Weiter wurde anhand der Patientinnenakten und eines an alle ehemaligen Patientinnen versendeten Fragebogens der kindliche Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Geburt und zum Zeitpunkt der Befragung erhoben.

Methodik

Im Rahmen der Studie wurden die Daten von 46 Frauen mit einer primären CMV-Infektion während der Schwangerschaft retrospektiv ausgewertet. Die CMV-Primärinfektion wurde durch eine Serokonversion oder das Vorhandensein von CMV-Immunglobulin-(Ig)-M und niedriger CMV-IgG-Avidität definiert. Alle Frauen erhielten mindestens zwei HIG-Infusionen in einer Dosierung von 200 IE pro kg Körpergewicht. Eine vertikale Transmission wurde angenommen, wenn das CMV im Fruchtwasser und/ oder im Urin der Neugeborenen nachgewiesen wurde. Die materno-fetale Übertragungsrate in der HIG-Gruppe wurde mit Werten von Schwangeren ohne HIG-Behandlung aus der Literatur verglichen. Zudem wurde die Häufigkeit von Schwangerschaftskomplikationen in der

HIG-Gruppe und bei Lebendgeburten in der Klinik für Geburtsmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum (CVK) gegenübergestellt.

Ergebnisse

In der HIG-Gruppe traten elf kongenitale CMV-Infektionen auf. Die ermittelte Transmissionsrate von 23,9% lag verglichen mit der Transmissionsrate in Fällen ohne HIG-Behandlung (39,9%) signifikant niedriger ($p = 0,026$). Darüber hinaus traten in der HIG-Gruppe Schwangerschaftskomplikationen (z. B. Präeklampsie, Wachstumsretardierung, Frühgeburt) nicht vermehrt auf. In der HIG- und Kontrollgruppe betrug das mittlere Gestationsalter bei Geburt 39 Schwangerschaftswochen (SSW). Zum Zeitpunkt der Geburt sowie im weiteren Verlauf zeigte sich eins der elf Kinder symptomatisch für eine CMV-Infektion.

Schlussfolgerung

Die vorliegenden Befunde belegen, dass die Behandlung mit CMV-HIG zur Vermeidung der materno-fetalen CMV-Übertragung während der Schwangerschaft sicher und wirksam ist.

1.2 Englische Version

Introduction

Congenital cytomegalovirus infection (CMV) is the main cause of hearing loss and mental retardation in newborns and infants until school entry without a genetic disorder. A primary infection during pregnancy is assumed to have a transmission rate of approximately 40%. About 11% of congenitally infected children show symptoms at birth. If a primary infection is detected during pregnancy, the therapeutic options are limited. The administration of hyperimmunoglobulins (HIG) to prevent materno-fetal CMV transmission is controversially discussed. There is currently no general recommendation for HIG therapy for transmission prophylaxis in international guidelines. The aim of this study was the analysis of the frequency of fetal infections and pregnancy complications in pregnant patients, which received CMV-HIG with the aim of transmission prophylaxis at the outpatient clinic for addictions and infections in pregnancy at the Clinic for

Obstetrics at the Charité – Universitätsmedizin Berlin between 01.01.2010 and 31.05.2017. Furthermore, the fetal outcome at the time of birth and at the time of the survey was examined on the basis of patient records and a questionnaire sent to all former patients.

Methods

In the present observational cohort study, data from 46 women with a primary CMV-infection during pregnancy were evaluated retrospectively. Primary CMV-infection was defined by seroconversion or by the presence of CMV-immunoglobulin-(Ig)-M and low CMV-IgG avidity. All women received at least two infusions of HIG at a dose of 200 IU/kg body weight. Congenital CMV-infection was diagnosed by detection of CMV in amniotic fluid and/ or neonatal urine. The maternal-fetal transmission of the HIG-group was compared to data without HIG-treatment in the literature. The frequency of adverse pregnancy outcomes was compared to that of live-born infants delivered at the Clinic for Obstetrics at the Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum.

Results

Eleven intrauterine CMV-infections occurred in the HIG group. The associated transmission rate of 23.9% was significantly lower compared to the transmission rate found in pregnant women without treatment (39.9%; $p = 0.026$). There were no adverse pregnancy outcomes (f. e. preeclampsia, growth restriction, preterm birth) in the HIG group. The mean gestational age at delivery was 39 weeks of gestation for both the HIG and control group. At the time of birth and later, one of the eleven children was symptomatic for a CMV infection.

Conclusion

The presented results show, the administration of HIG for prevention of maternal-fetal CMV-transmission during pregnancy is safe and effective.

2 Einleitung

Die angeborene Zytomegalievirus-(CMV)-Infektion stellt weltweit die Hauptursache für nicht genetisch bedingte Taubheit, mentale Retardierung und neurologische Defizite bei Kindern dar (1-3). Eine kongenitale Infektion basiert auf einer CMV-Primärinfektion oder Reaktivierung einer bestehenden Infektion bzw. Reinfektion während der Schwangerschaft (4, 5). Bei einer Primärinfektion während der Schwangerschaft beträgt die Wahrscheinlichkeit einer materno-fetalen Übertragung ca. 40% (6, 7). In einer historischen deutsch-belgischen Kohorte wurde die Übertragungsrate bei einer Primärinfektion im ersten Trimester auf 35,2% geschätzt (8). Bei einer Reaktivierung/Reinfektion wird die intrauterine Übertragungsrate auf 0,5–1,2% geschätzt (9-11). Die Prävalenz kongenitaler CMV-Infektionen variiert in Entwicklungsländern zwischen 0,6 und 6,1% (12). Da in Deutschland kein allgemeines CMV-Screening bei Schwangeren oder Neugeborenen durchgeführt wird, fehlen genaue Daten zur Prävalenz in Deutschland. Ungefähr 11% der kongenital infizierten Säuglinge zeigen Symptome bei der Geburt (13). Mit zunehmender Schwangerschaftsdauer steigt bei einer Infektion der Mutter die Übertragungsrate, wohingegen die Rate symptomatischer Säuglinge abnimmt (14, 15). Nach einer fetalen Infektion sind die therapeutischen Möglichkeiten begrenzt (16). Der Einsatz von Hyperimmunglobulinen (HIG) zur Verhinderung einer materno-fetalen Übertragung wird kontrovers diskutiert und derzeit in internationalen Richtlinien nicht allgemein empfohlen (17).

In Deutschland hat seit der Veröffentlichung der Leitlinie zur Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen (18) die Zahl der freiwilligen CMV-Tests während der Schwangerschaft zugenommen (19). Als direkte Folge stiegen die Konsultationen nach positiven Tests in der Ambulanz für Suchterkrankungen und Infektionen in der Schwangerschaft an der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin an (19). In der Ambulanz erhalten Schwangere eine ausführliche Aufklärung zur CMV-Primärinfektion während der Schwangerschaft, um ihnen die aktuellen sowie kontrovers diskutierten Daten zu erläutern. Besteht bei der Schwangeren der Wunsch, kann eine HIG-Behandlung zur Verhinderung der Transmission erfolgen.

In den nachfolgenden Kapiteln werden zunächst die allgemeinen Eigenschaften humaner Herpesviren (HHV) mit Fokus auf das CMV thematisiert. Insbesondere wird der aktuelle Stellenwert einer CMV-HIG-Therapie zur Transmissionsprophylaxe erläutert. Die vorliegende Arbeit fokussiert sich überwiegend auf die CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft; die Reaktivierung/ Reinfektion wird ausschließlich in Kapitel 2 besprochen.

2.1 Humane Herpesviren (HHV) und das humane Zytomegalievirus (CMV)

Die Gruppe der pathogenen HHV besteht aus acht Viren (siehe Tabelle 1). HHV besitzen als Genom eine Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure (DNA) und tragen auf ihrer lipidhaltigen Hüllmembran spezifische immunogene Oberflächenantigene. Charakteristisch für alle pathogenen HHV ist ihre Fähigkeit, nach einer Infektion latent in den Wirtszellen zu verbleiben und jederzeit reaktiviert werden zu können.

HHV lassen sich anhand ihrer Replikationszeit sowie den latent infizierten Wirtszellen in drei Subfamilien einteilen.

- Neurotrophe Alphaviren zeichnen sich durch eine kurze Replikationszeit aus. Sie befallen Neurone und persistieren lebenslang in Ganglienzellen. Zu den Alphaviren gehören das Herpes-simplex-Virus 1 (HSV 1 oder HHV-1), Herpes-simplex-Virus 2 (HSV 2 oder HHV-2) und das Varizella-Zoster-Virus (VZV oder HHV-3).
- Das humane CMV (HHV-5) bildet gemeinsam mit dem HHV-6 und HHV-7 die Subfamilie der lymphotropen Betaviren. Sie zeichnen sich durch lebenslange Persistenz in Lymphozyten und Granulozyten aus.
- Die ebenfalls lymphotropen Gammaviren HHV-4 und HHV-8 persistieren in B-Lymphozyten und können aufgrund ihres onkogenen Potenzials ursächlich für Tumorerkrankungen (z. B. Kaposi-Sarkome) sein (20, 21).

Tab. 1: Humane Herpesviren (HHV) - Einteilung und assoziierte Erkrankungen – modifiziert nach (11)

Humane Herpesviren			
Spezies	Name	Subfamilie	Erkrankungsspektrum
HHV-1	Herpes-simplex-Virus 1 (HSV-1)	Alpha	Infektionen unterschiedlicher Körperregionen; Herpes orofacialis, Enzephalitis, Gingivostomatitis
HHV-2	Herpes-simplex-Virus 2 (HSV-2)	Alpha	Infektionen unterschiedlicher Körperregionen; Herpes genitalis, Herpes neonatorum
HHV-3	Varizella-Zoster-Virus (VZV)	Alpha	Varizellen und Zoster, fetale und neonatale Infektionen
HHV-4	Epstein-Barr-Virus (EBV)	Gamma	Infektiöse Mononukleose, Burkitt-Lymphom, Nasopharynxkarzinom
HHV-5	Humanes Zytomegalievirus (CMV)	Beta	Kongenitale, peri- und neonatale Infektionen, Retinitis, Kolitis, Hepatitis, Pneumonie, Enzephalitis
HHV-6	Humanes Herpesvirus 6	Beta	Exanthema subitum (Roseola infantum oder auch 3-Tage-Fieber)
HHV-7	Humanes Herpesvirus 7	Beta	Roseola, Pytiriasis rosea
HHV-8	Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus (KSHV)	Gamma	Kaposi-Sarkom, B-Zell-Lymphom

Durch das CMV wird die sog. zytomegale Einschlusserkrankung (engl. cytomegalic inclusion disease, CID) hervorgerufen, diese erhielt ihren Namen aufgrund des histopathologischen Erscheinungsbildes infizierter Zellen. Im Blutausstrich erscheinen betroffene Zellen als großkernige Riesenzellen mit intranukleären Einschlusskörpern (Eulenaugenzellen).

Das CMV tritt weltweit und saisonal unabhängig auf. Es werden zwei Infektionsformen unterschieden: Bei der Primärinfektion kommt es zu einer erstmaligen Infektion eines seronegativen Wirtes mit dem Virus. Als seronegativ bezeichnet man Personen, bei denen mittels serologischer Untersuchungsmethoden keine Antikörper (AK), wie sie typischerweise nach einer zurückliegenden Infektion gebildet werden, gegen spezifische Antigene nachweisbar sind. Nach einer Infektion verbleibt das CMV ein Leben lang latent innerhalb des Wirts und kann auch nach der akuten Phase der Infektion ausgeschieden werden. Bei der zweiten Infektionsform sind seropositive Personen betroffen. Das CMV-Genom ist hoch variabel und ermöglicht Reinfektionen durch neue Virusstämme oder es kommt zu einer endogenen Reaktivierung (20-22).

Die Übertragung zwischen zwei Menschen erfolgt durch direkten Kontakt (Schmierinfektion) zu infiziertem Urin, Speichel, Sperma, Zervikal- bzw. Vaginalsekret, Muttermilch, Blutprodukten, im Rahmen einer Organtransplantation oder vertikal von der Mutter über die Plazenta auf das ungeborene Kind (20, 22-24). Nach Infektion kann das

CMV unterschiedliche Zelltypen befallen. Hierzu zählen Epithelzellen, Fibroblasten, glatte Muskelzellen, Endothelzellen und Leberzellen (20, 22, 25).

2.2 Klinik der CMV-Infektion

Nach einer Inkubationszeit von ca. 4–6 Wochen (18) zeigen ca. 10% der mit CMV infizierten immunkompetenten Patienten Symptome; in ca. 90% der Fälle verläuft die Erkrankung asymptomatisch oder zeigt einen milden Verlauf. Ein typischer symptomatischer Verlauf zeichnet sich durch grippeähnliche Symptome wie Fieber, respiratorische Symptome, Abgeschlagenheit und Myalgien aus (26, 27).

Immunsupprimierte Patienten (z. B. Patienten nach Organ- oder Stammzelltransplantation oder mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infizierte Patienten) sind besonders anfällig für eine CMV-Infektion und neigen zu schweren Krankheitsverläufen mit Organmanifestationen in Lunge, Leber, Darm, Hirnhaut und/oder Netzhaut. Zur Prävention von schweren CMV-Infektionen nach Organtransplantation wird in der Transplantationsmedizin seit Jahren das HIG-Präparat Cytotect® (Biotest AG, Dreieich, Deutschland) eingesetzt. Die Therapie hat zum Ziel, den Organempfänger vor einer Infektion mit dem CMV zu schützen und damit verbundene schwere Krankheitsverläufe zu reduzieren. Studien belegen, dass durch den Einsatz von Cytotect® das Gesamtüberleben verbessert und die Rate CMV-assoziiierter Todesfälle gesenkt wurde (28-30). Der langjährige Einsatz in der Transplantationsmedizin und die vielfach nachgewiesene Wirksamkeit von Cytotect® bildet die Grundlage für den Einsatz bei Schwangeren. 2005 wurde erstmalig die Wirksamkeit von Cytotect® zur Transmissionsprophylaxe bei Schwangeren mit einer CMV-Primärinfektion im Rahmen einer randomisiert kontrollierten Studie getestet (7).

2.3 Epidemiologie der kongenitalen CMV-Infektion

Die weltweit stark variierende Seroprävalenz des CMV hängt von unterschiedlichen Faktoren wie den Hygienestandards, dem Lebensstil und den sozialen sowie ökonomischen Hintergründen ab. In westlichen Industrienationen beträgt die Seroprävalenz ca. 40–60%; in Entwicklungsländern liegt sie mit 80–100% deutlich höher (siehe Abbildung 1) (3, 31, 32). Die Seroprävalenz bei Frauen im gebärfähigem Alter variiert in den USA und Europa zwischen 50–85% (33). In Deutschland wird die Seroprävalenz auf ca. 50 bis maximal 70% geschätzt. In Ländern mit verhältnismäßig niedriger Seroprävalenz (z. B. Deutschland, USA) spielt die CMV-Primärinfektion für seronegative Schwangere eine wesentliche Rolle. In Europa und den USA tritt eine CMV-Primärinfektion in ca. 1–2% der Schwangerschaften auf (4, 5).

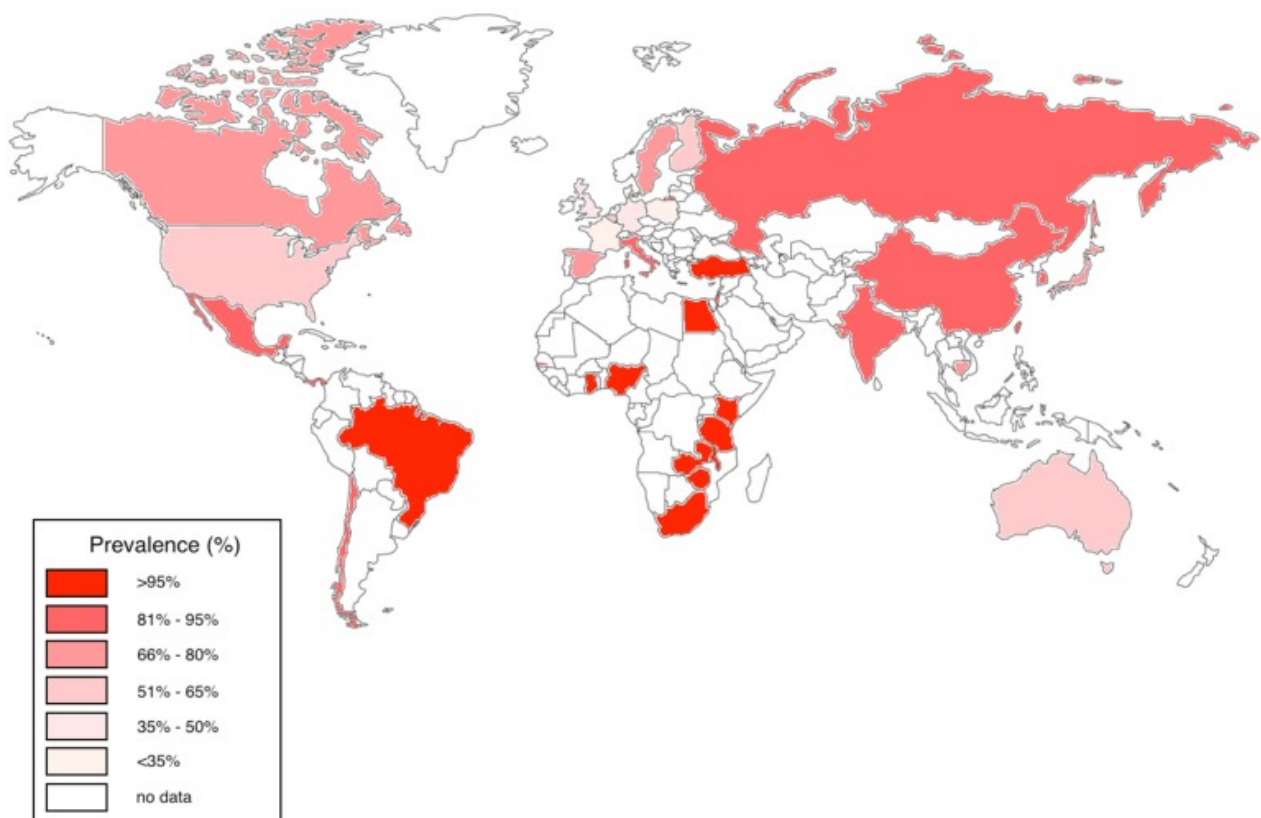


Abb. 1: Weltweite Zytomegalievirus-(CMV)-Seroprävalenz bei Erwachsenen (34)

Sowohl die CMV-Primärinfektion als auch die Reinfektion/ Reaktivierung der Mutter können während der Schwangerschaft zu einer kongenitalen klinisch relevanten CMV-Infektion des Kindes führen (3, 31). Die Prävalenz der neonatalen CMV-Infektion

korreliert mit der maternalen Seroprävalenz und beträgt in Ländern mit niedriger bzw. hoher Seroprävalenz zwischen 0,6–6,1% (12, 13, 35, 36).

Die Prävalenz des Auftretens von Symptomen bei der Geburt hängt sowohl von der Art der Infektion (Primärinfektion oder Reinfektion/ Reaktivierung) sowie von dem Infektionszeitpunkt ab. Laut Schätzungen leiden ca. 20% der infizierten Neugeborenen an neurologischen oder audiologischen Folgen. Von 117.986 infizierten Neugeborenen in 15 Studien waren 12,7% symptomatisch bei der Geburt, 40–50% entwickelten mindestens eine Langzeitfolge, darunter auch 13,5% der bei Geburt asymptomatischen Kinder (1). In Ländern mit hohem Einkommen werden, basierend auf einer Prävalenz von 0,7% bei der Geburt, jährlich 3,5 von 10.000 Kindern mit moderat bis schwerwiegenden bilateralen sensorineuralem Hörverlust (SNHL) aufgrund einer kongenitalen CMV-Infektion geboren (37). Kinder von initial CMV-seropositiven Müttern, die eine kongenitale CMV-Infektion erleiden, haben ein deutlich geringeres Risiko für perinatale Symptome (38, 39); das Risiko für bleibenden Folgeschäden wird in der Literatur mit ca. 8% angegeben (2). Einzelne Berichte von schweren Verläufen nach CMV-Reinfektion (9) zeigen jedoch, dass eine Seropositivität der Mutter keinen sicheren Schutz bietet (40).

Abbildung 2 fasst die epidemiologischen Daten zur kongenitalen CMV-Infektion in Populationen mit hoher und niedriger Seroprävalenz, basierend auf studienbasierten Hochrechnungen zusammen (41, 42).

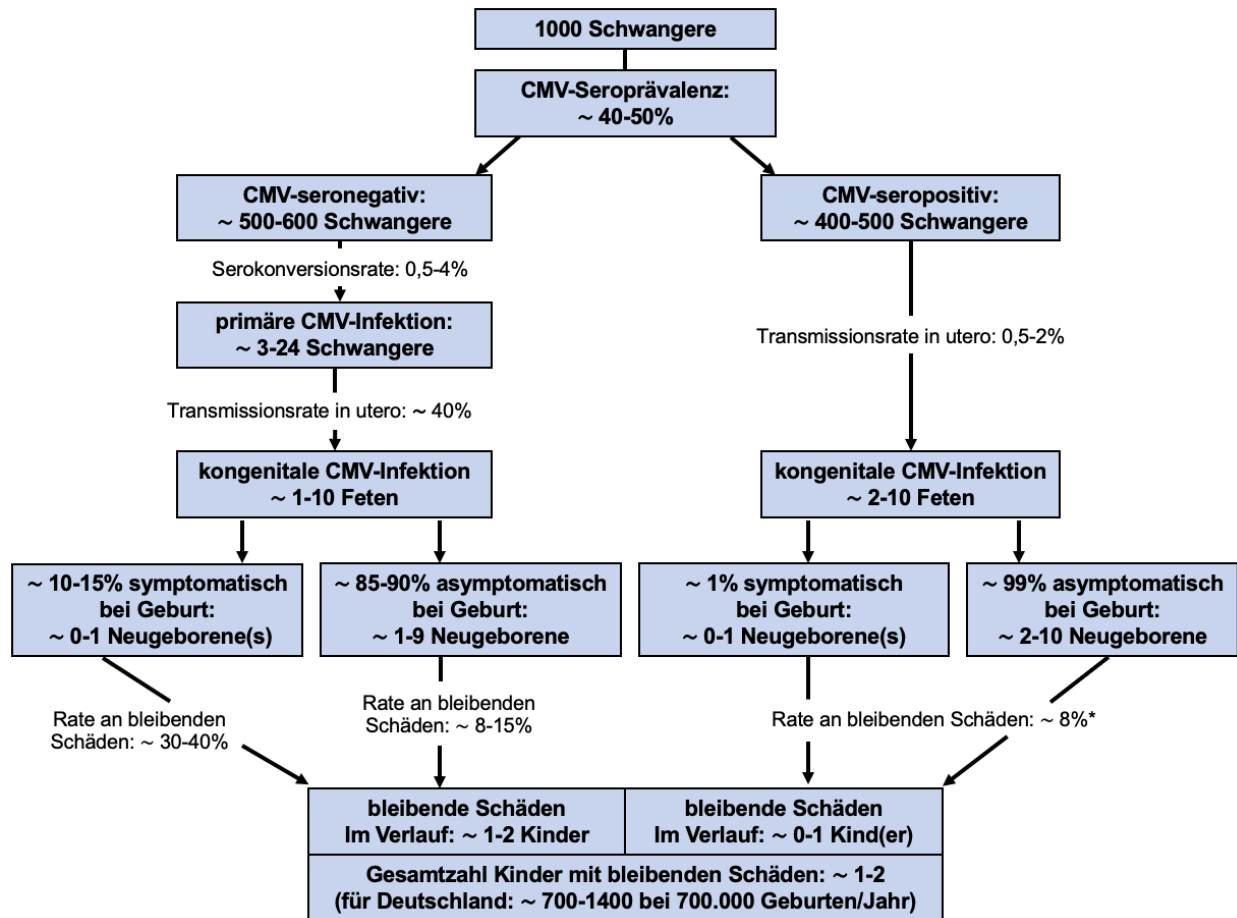


Abb. 2: Epidemiologie der kongenitalen Zytomegalievirus-(CMV)-Infektion in Populationen mit hoher und niedriger Seroprävalenz in absoluten Zahlen (36, 43) und Rate an Schädigungen (*) im Alter von 2 Jahren (44). *CMV = humanes Zytomegalievirus*

2.4 Vertikale CMV-Übertragung

Im Rahmen einer CMV-Infektion kommt es zunächst im Bereich der Eintrittspforte, d. h. in den Epithelzellen, zu einer Virusreplikation. Nach einer hämatogenen Ausbreitung werden eine Vielzahl unterschiedlicher Organe und Zelltypen befallen. Relevant für Schwangere ist die Ausbreitung des CMV in den Zytotrophoblastzellen der Plazenta, die die Übertragung auf das ungeborene Kind ermöglicht (42). Die Inzidenz solcher kongenitalen CMV-Infektionen beträgt in Deutschland ca. 0,2–0,5% der Lebendgeburten (18, 45).

Neben der CMV-Übertragung während der Schwangerschaft über die Plazenta ist auch eine Infektion des Kindes nach der Geburt über die Muttermilch möglich. Schwangere mit

einer Primärinfektion zeigen im Vergleich zu Schwangeren mit einer Reinfektion/Reaktivierung oftmals deutlichere Symptomatiken; immunsupprimierte Patientinnen sind besonders schwer betroffen (46). Die Häufigkeit einer CMV-Primärinfektion kurz vor oder in der Schwangerschaft beträgt ca. 0,5–4% (3, 31, 47, 48). Die diaplazentare Transmissionsrate hängt vom Infektionszeitpunkt ab und steigt mit zunehmendem Gestationsalter (GA). Das niedrigste Risiko (ca. 9%) für eine Transmission besteht bei einer Primärinfektion 3–12 Wochen vor der Konzeption (49). Das Risiko steigt auf ca. 30% bei Infektionen im Zeitraum zwischen 3 Wochen vor bis 3 Wochen nach der Konzeption. Im ersten Trimenon beträgt es ca. 31%, im zweiten Trimenon ca. 38% und im dritten Trimenon ca. 72% (15, 49). Parallel zum steigenden Risiko einer maternofetalen Übertragung mit fortschreitendem GA sinkt das Risiko für bleibende Schäden aufgrund einer CMV-Primärinfektion (50).

Die CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft ist weltweit die häufigste Form der maternofetalen Übertragung und dominiert in Industrienationen mit niedriger Seroprävalenz (40, 51). Das Risiko einer Transmission durch eine Reaktivierung bei einer CMV-seropositiven Schwangeren ist mit ca. 0,5–2% deutlich niedriger als bei einer CMV-Primärinfektion (ca. 40%) (32, 38, 47).

2.5 Klinik der kongenitalen CMV-Infektion

Bei einer kongenitalen CMV-Infektion ist die Mehrzahl (ca. 85–90%) der infizierten Säuglinge bei Geburt asymptomatisch. Die restlichen 10–15% zeigen ein variables Spektrum an Symptomen; dies kann von einem intrauterinen Hydrops fetalis über Symptome bei Geburt bis hin zu SNHL im Säuglings- bzw. Kleinkindalter reichen (1, 32, 52). Die neonatale Mortalitätsrate aufgrund einer CMV-Infektion wird auf ca. 5% geschätzt (1, 3).

Bei einer genaueren Analyse ist eine Vielzahl an potentiellen Krankheitsbildern im Laufe der Entwicklung mit einer kongenitalen CMV-Infektion assoziiert. Das klinische Spektrum umfasst Beeinträchtigungen des Wachstums sowie der mentalen und motorischen Entwicklung. Ferner sind Schädigungen des zentralen Nervensystems (Mikrozephalie)

sowie des Innenohrs, der Retina, des Knochenmarks und der inneren Organe wie Leber (Hepatitis), Lunge (Pneumonie) und Darm (Enteritis) möglich (1, 52). In Tabelle 2 sind die wichtigsten klinischen Symptome und pathologischen Laborwerte aufgelistet.

Tab. 2: Klinische Symptome und pathologische Laborwerte von Neugeborenen mit symptomatischer kongenitaler Zytomegalievirus-(CMV)-Infektion – modifiziert nach (16)

Klinische Symptome und pathologische Laborwerte symptomatischer Neugeborener mit kongenitaler CMV-Infektion	
Klinische Symptome	Häufigkeit (%)
Lentikulo-striatale Vaskulopathie	71–88
Petechien	41–76
Ikterus	67
Mikrozephalie	30–53
Wachstumsretardierung	36–50
sensorineuraler Hörverlust (SNHL)	26–42
Chorioretinitis	4–20
Pathologische Laborwerte	
Hyperbilirubinämie (konjugiert), direktes Bilirubin > 4 mg/dL	81
Erhöhte Aspartataminotransferase-(ASAT)-Werte	76
Thrombozytopenie	77–81

Wie beschrieben, hängt der Schweregrad der kindlichen Beeinträchtigungen wesentlich vom Zeitpunkt der Infektion ab. Das größte Risiko für bleibende Schäden besteht bei perikonzeptionell erworbenen Infektionen, da hier das Virus während der Organogenese auf den Organismus einwirkt. Mit zunehmendem GA steigt die Infektionswahrscheinlichkeit, das Risiko für schwere kindliche Gesundheitsschäden nimmt jedoch ab (24, 50). Tabelle 3 fasst die Studienergebnisse von Pass et al. (50) zur Häufigkeit von Symptomen kongenital infizierter Kinder in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Primärinfektion zusammen.

Tab. 3: Symptommhäufigkeit in Abhängigkeit vom Infektionszeitpunkt – modifiziert nach (50)

Symptom	Häufigkeit (%) bei kongenitaler Primärinfektion im 1. Trimenon	Häufigkeit (%) bei kongenitaler Primärinfektion nach dem 1. Trimenon
Kindlicher Hörverlust (SNHL)	24 (8/34)	2,5 (1/40)
Hepatosplenomegalie	11 (4/35)	2,3 (1/44)
Petechien	14,2 (5/35)	6,8 (3/44)
Chorioretinitis	4,2 (1/24)	3,8 (1/26)
Auffällige psychomotorische Entwicklung	8,6 (3/35)	0 (0/44)
Mentale Retardierung (Intelligenzquotient (IQ) < 70)	17 (4/24)	7,7 (2/26)

Etwa 7,2–15% der infizierten Kinder sind von einem SNHL betroffen, davon sind 30–60% bei der Geburt symptomatisch und 5–10% asymptomatisch für SNHL (37, 53-56). Auch beim SNHL beeinflusst der Infektionszeitpunkt die Ausprägung und Häufigkeit. Laut Pass et al. beträgt das Risiko einer kindlichen SNHL nach kongenitaler Primärinfektion im ersten Trimenon ca. 24% und danach ca. 2,5% (50). Der SNHL kann einseitig oder beidseitig auftreten, mild bis schwer verlaufen und sowohl bei symptomatischen als auch asymptomatischen Kindern vorkommen (55, 57). Der Zeitpunkt der Diagnose der Taubheit variiert. Etwa die Hälfte der Fälle mit einer durch CMV verursachten Taubheit wird direkt nach der Geburt diagnostiziert, die andere Hälfte mit einer Verspätung von bis zu 6 Jahren. Daher wird bei symptomatischen und asymptomatischen Kindern ein regelmäßiger Hörtest bis zum Schuleintritt empfohlen (57, 58).

Laut einer schwedischen Studie sind symptomatische Kinder signifikant häufiger von neurologischen Beeinträchtigungen unterschiedlicher Schwere betroffen als asymptomatische Kinder (42% vs. 14%). Zudem entwickelten in dieser Studie ca. 5% der CMV-infizierten Kinder im Verlauf eine Mikrozephalie oder zeigten Symptome einer motorischen Störung. Eine verlässliche Angabe zur Frequenz der beobachteten psychomotorischen sowie Lern- und Verhaltensstörungen war nicht möglich. Asymptomatisch infizierte Kinder wiesen die gleiche neurologische Entwicklung auf wie nicht infizierte Kinder (59).

Ophthalmologische Beeinträchtigungen im Rahmen einer CMV-Infektion (z. B. Chorioretinitis, optische Atrophie, Schäden am visuellen Kortex) betreffen insbesondere

bei Geburt symptomatische Neugeborene (60). Für eine frühe Diagnose und zur Verlaufskontrolle werden regelmäßige augenärztliche Kontrollen empfohlen.

Im Hinblick auf Langzeitfolgen nach einer kongenitalen CMV-Infektion scheint eine frühe Infektion prognostisch ungünstig zu sein. In einer 2016 durchgeführten Studie mit 138 Kindern mit kongenitaler CMV-Infektion wurde bei allen Schwangeren eine Amniozentese (AC) zwischen der 20. und 23. Schwangerschaftswoche (SSW) durchgeführt. Bei Kindern mit einer negativen CMV-DNA-AC und einer intrauterinen Infektion im weiteren Verlauf der Schwangerschaft traten keine Langzeitkomplikationen auf. Dagegen zeigten 14% der Kinder mit einer positiven AC Langzeitfolgen (61).

2.6 Prävention der CMV-Primärinfektion

Im Vergleich zu deutlich selteneren Krankheitsbildern wie dem Down-Syndrom oder der Spina bifida ist der Bekanntheitsgrad der Risiken einer CMV-Infektion deutlich geringer. Im Rahmen der Schwangerenvorsorge nimmt die Aufklärung über CMV-Primärinfektionen teils eine untergeordnete Rolle ein (62-64). Aktuelle Präventionsmaßnahmen basieren darauf, Schwangere mit einem erhöhten Risiko für eine CMV-Infektion (seronegative Frauen oder Frauen, die beruflich und/ oder privat Kontakt zu Kindern < 3 Jahren haben) zu identifizieren und hinsichtlich der Präventionsmaßnahmen zu schulen. Erzieherinnen und Mütter mit Kleinkindern tragen ein hohes Risiko, sich bei einem asymptomatisch CMV-ausscheidenden Kleinkind anzustecken (65). Insbesondere seronegative Schwangere profitieren von einer medizinischen Hygieneberatung, da diese nachweislich zur Expositionsprophylaxe beiträgt und die Transmissionshäufigkeit in der Schwangerschaft senkt (66, 67). Laut verschiedener Studien reduziert die Hygieneberatung die Serokonversionsrate erheblich. Bei Vauloup-Fellous et al. halbierte sich die Serokonversionsrate durch Hygieneberatung während der Schwangerschaft von 0,4% auf 0,2% (67). In einer italienischen Studie mit Schwangeren, die mindestens ein Kleinkind betreuten, erzielte eine Hygieneberatung in der 11–12 SSW eine Reduktion von 7,6% auf 1,2% (66). Daher sollte eine Sensibilisierung für die Erkrankung bereits vor der Schwangerschaft stattfinden (40).

2.7 Diagnostik der kongenitalen CMV-Infektion

Der Nachweis einer maternalen Infektion erfolgt klassischerweise serologisch. In einer Serum-Blutprobe werden zum Nachweis einer Primär- oder Sekundärinfektion CMV-spezifische AK in Form von Immunglobulin G (IgG) und Immunglobulin M (IgM) sowie weitere Serummarker bestimmt. Bei einer CMV-Infektion während der Schwangerschaft ist davon auszugehen, dass ein infizierter Fötus kontinuierlich Viren im Urin ausscheidet. Der Goldstandard für die pränatale Diagnose einer kongenitalen CMV-Infektion ist der Nachweis von CMV-DNA aus dem Fruchtwasser und postnatal aus Urin und/ oder Rachenpülwasser (68-70). Tabellen 4 und 5 fassen die diagnostischen Methoden zum Virusnachweis bzw. Nachweis CMV-spezifischer AK zusammen.

Tab. 4: Methoden zum direkten Zytomegalievirus-(CMV)-Nachweis – modifiziert nach (18)

Prinzip	Methode	Untersuchungsmaterial
CMV-DNA-Nachweis	Quantitative Polymerase-Kettenreaktion (PCR) Angabe: Genomkopien/ml	Leukozyten; Ethylendiamintetraessigsäure-(EDTA)-Blut, Vollblut, Plasma (Bestimmung des Infektionsstatus) Urin, Rachenabstrich/-spülung (Bestimmung der CMV-Ausscheidung; Diagnostik bei Neugeborenen) Fruchtwasser, Nabelschnurblut (Diagnostik der pränatalen Infektion)
CMV-Isolierung	Anzucht in der Zellkultur (humane Vorhautfibroblasten) Kurzzeit-Mikrokultur zum CMV-Antigen-Nachweis mittels Immunfluoreszenz	Urin, Rachenabstrich/-spülung (Bestimmung der CMV-Ausscheidung; Diagnostik bei Neugeborenen) Fruchtwasser (Diagnostik der fetalen Infektion)

Tab. 5: Methoden zum Nachweis Zytomegalievirus-(CMV)-spezifischer Antikörper – modifiziert nach (18)

Methoden	Anmerkung
Ligandenassay (z. B. ELISA, CLIA, CMIA, ECLIA)	Bestimmung und Differenzierung der Ig-Klassen (IgG, IgM) in Serum oder Plasma Einfache Durchführung, kommerziell verfügbar, teilweise automatisiert
Immuno/Westernblot	Bestimmung und Differenzierung der Ig-Klassen (IgG, IgM) in Serum oder Plasma Bestimmung von IgG-Reaktivitäten gegen definierte CMV-Proteine (anti-gB-IgG bei frischer CMV-Primärinfektion nicht nachweisbar) Einfache Durchführung, kommerziell verfügbar Spezialdiagnostik
CMV-IgG-Avidität (ELISA, Immunoblot)	Differenzierung zwischen CMV-Primärinfektion und CMV-Latenz/CMV-Rekurrenz Stufendiagnostik bei IgM-Nachweis in Schwangerschaft
Neutralisationstest	Funktioneller AK-Test: Differenzierung zwischen CMV-Primärinfektion und CMV-Latenz/CMV-Rekurrenz Primärinfektion: innerhalb von 3–4 Wochen Nachweis neutralisierender AK in Epithelzellkultur; innerhalb von 3–4 Monaten in Fibroblastenzellkultur

AK: Antikörper; CLIA: Chemilumineszenz-Immunoassay; CMIA: Chemilumineszenz-Mikropartikel-immunoassay; ECLIA: Elektrochemischer Lumineszenz Immunoassay; ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay; gB: Glykoprotein B; IgG/IgM: Immunglobulin G/M

Die 2014 aktualisierte S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) „Labordiagnostik von Viruserkrankungen in der Schwangerschaft“ (18) empfiehlt folgendes Vorgehen bei der CMV-Diagnostik bei Schwangeren:

- Bei allen Schwangeren ist zum Zeitpunkt der Feststellung der Schwangerschaft ein CMV-IgG-Serostatus zur Diagnose einer CMV-Latenz durchzuführen. Unabhängig vom Serostatus sollten Schwangere zur Expositionsprophylaxe über Hygienemaßnahmen (z. B. Meiden des Kontakts mit Urin und Speichel von Kleinkindern) aufgeklärt werden. Die Hygieneberatung gehört nachweislich zu den effektivsten Maßnahmen zur Senkung der CMV-Primärinfektionsrate bei seronegativen Schwangeren (18, 66, 67, 71).
- Der vollständige CMV-IgG/IgM-Serostatus soll nur bei Schwangeren erhoben werden, die aufgrund familiärer oder beruflicher CMV-Exposition (z. B. Kontakt zu Kindern < 3 Jahren) ein erhöhtes Infektionsrisiko besitzen. Zusätzlich soll bei positivem CMV-IgM-Nachweis eine CMV-IgG-Aviditätsbestimmung zur Eingrenzung des Infektionszeitpunkts erfolgen (18).

- Bei Schwangeren mit klinischen Symptomen einer CMV-Infektion oder sonographischem Verdacht (z. B. hyperechogener Darm) auf eine Primärinfektion, wird ebenfalls eine CMV-Diagnostik empfohlen.
- Die CMV-Diagnostik wird auch bei drohender Frühgeburt (GA <32+0 SSW) und niedrig geschätztem Geburtsgewicht (<1.500 g) empfohlen, um die Muttermilch ggf. entsprechend zu behandeln (18).

Aufgrund der limitierten Evidenz für die Wirksamkeit einer HIG- oder antiviralen Therapie wird in Deutschland ein generelles Screening auf eine CMV-Primärinfektion oder eine serielle CMV-Serologie, wie bei der Toxoplasmose üblich, nicht empfohlen. Die Kosten werden meist nicht von den Krankenkassen übernommen (72, 73). Als individuelle Gesundheitsleistung (IgeL) tragen die Schwangeren die Kosten des Screenings selber.

2.7.1 Serodiagnostik bei maternaler Primärinfektion und Reinfektion/Reaktivierung

Die aktuelle AWMF-Leitlinie empfiehlt bei Verdacht auf eine CMV-Primärinfektion eine Stufendiagnostik mit einer Kombination unterschiedlicher Testsysteme (18). Abbildung 3 zeigt die labordiagnostische Vorgehensweise und Interpretation der Befunde.

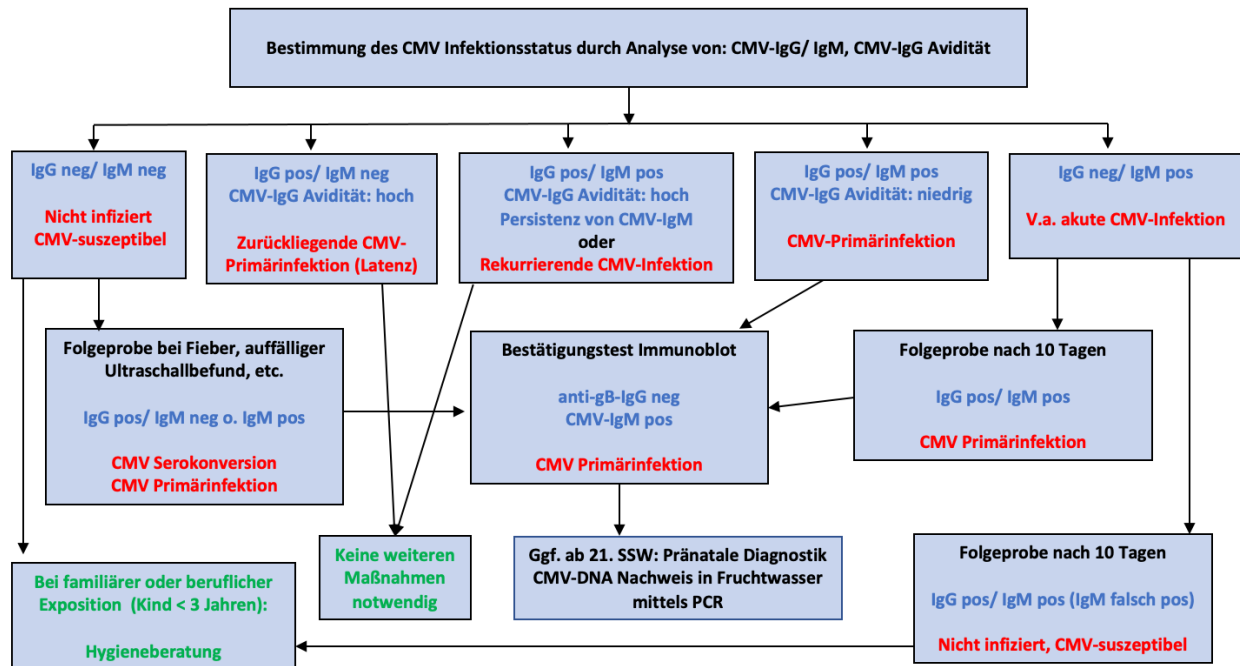


Abb. 3: Vorgehensweise zur Labordiagnostik bei Schwangeren mit Verdacht auf Zytomegalievirus-(CMV)-Primärinfektion – modifiziert nach (18)

Blau: Ergebniskonstellation, rot: Interpretation, grün: Maßnahmen. DNA: Desoxyribonukleinsäure; IgG/IgM: Immunglobulin G/M; SSW: Schwangerschaftswoche

CMV-IgG-AK werden in der späten Phase einer akuten CMV-Infektion gebildet. In Abwesenheit von IgM-AK deuten hohe CMV-IgG-AK in der Regel auf eine abgelaufene CMV-Infektion und somit auf eine Immunität hin. Beweisend für eine Primärinfektion in der Schwangerschaft ist die CMV-IgG-Serokonversion. Bei einer Serokonversion ist eine initiale Blutprobe CMV-IgG negativ und eine zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft abgenommene Blutprobe CMV-IgG positiv. Da der Nachweis einer CMV-IgG-Serokonversion den diagnostischen Goldstandard darstellt, empfiehlt die AWMF-Leitlinie die Einlagerung einer zu Beginn der Schwangerschaft entnommenen Serumprobe für 2 Jahre. Hierdurch kann bei initial CMV-IgG-seronegativen Schwangeren eine spätere CMV-IgG-Serokonversion diagnostiziert werden (18, 41).

CMV-IgM-AK werden im Rahmen der Erstantwort des Immunsystems innerhalb der ersten Tage einer Infektion gebildet. Daher deuten CMV-IgM-AK in Abwesenheit von IgG-AK auf eine akute CMV-Infektion hin, wobei der alleinige Nachweis von CMV-IgM-AK kein Beweis für eine Primärinfektion darstellt (74). Eine endogene Reaktivierung (Rekurrenz) oder Koinfektionen mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) oder Parvovirus B19 können ebenfalls zu einem erhöhten CMV-IgM-Nachweis führen (18, 74). Bei einer nicht

eindeutigen Unterscheidbarkeit zwischen CMV-Immunität bzw. -Suszeptibilität sollte eine weitere Abklärung durch die Bestimmung der CMV-IgG-AK-Avidität erfolgen. Die Avidität ist ein Maß für die Stärke der AK-Bindung (in %) an sein spezifisches Antigen. Mit zunehmender Dauer der Infektion steigt die Avidität der gebildeten AK, was eine Eingrenzung des Infektionszeitpunktes erlaubt (75, 76). Eine niedrige CMV-IgG-Avidität spricht für eine Primärinfektion innerhalb der letzten 3–4 Monate (18). Eine weitere Möglichkeit ist der Nachweis von AK gegen das CMV-Glykoprotein B (anti-gB-IgG) mittels Immunoblot. Das gB lässt sich frühestens 3 Monate nach Serokonversion im Blut nachweisen und kann ebenfalls beim Eingrenzen des Infektionszeitraums helfen.

Eine labordiagnostische Abgrenzung zwischen CMV-Primärinfektion und CMV-Reaktivierung ist zum jetzigen Zeitpunkt nur bedingt möglich oder erfordert das Vorliegen von sequentiellen Blutentnahmen. Eine CMV-Reaktivierung in der Schwangerschaft lässt sich durch einen signifikanten Titeranstieg von CMV-IgG-AK mit hoher Avidität nachweisen. In diesen Fällen kann eine zu Beginn der Schwangerschaft abgenommene Serum-Rückstellprobe helfen, eine bestehende Immunität von einer Serokonversion in der Schwangerschaft abzugrenzen (18). Der Zeitraum zwischen CMV-Primärinfektion über Serokonversion bis zur Transmission mit Virusnachweis im Fruchtwasser beträgt laut Literatur ca. 4–8 Wochen (41, 52, 77). In Tabelle 6 sind die unterschiedlichen serologischen Befundkonstellationen sowie deren Interpretation aufgelistet.

Tab. 6: Serologische Befundkonstellationen und Bedeutung für die Diagnose der Zytomegalievirus-(CMV)-Infektion während der Schwangerschaft – modifiziert nach (18)

CMV-Serologie			Zeitpunkt der Bestimmung	Bewertung; <i>Maßnahmen</i>
IgG	IgM	IgG-Avidität		
Negativ	Negativ	---	Trimester 1–3	nicht infiziert, suszeptibel; <i>Hygieneberatung</i>
Negativ	Positiv	---	Trimester 1–3	Ausschluss von falsch positivem CMV-IgM; <i>Testung von Folgeserum nach 10 Tagen zum Nachweis einer fraglichen Serokonversion</i>
Positiv	Negativ oder Positiv	Intermediär	Trimester 1–3	keine Aussage bezüglich des Infektionszeitpunktes möglich
Positiv	Positiv	Niedrig	Trimester 1–3	CMV-Primärinfektion; Zusatztestung Immunoblot: anti-gB-IgG fehlt, breite IgM-Reaktivität <i>In Abhängigkeit von der Schwangerschaftsphase sind Untersuchungen zur Abklärung einer potentiellen fetalen Infektion, Ultraschallkontrollen bei der Schwangeren, ggf. AC (SSW 21) und/oder Urinkontrolle beim Neugeborenen angezeigt</i>
Positiv	Positiv	Hoch	Vor SSW 16/18	I. CMV-Latenz II. CMV-Rekurrenz
Positiv	Positiv	Hoch	Nach SSW 16/18	CMV-Primärinfektion möglich, perikonzeptionell oder während der Frühschwangerschaft <i>Ultraschallkontrolle bei der Schwangeren, ggf. AC; Urinkontrolle beim Neugeborenen</i>
Positiv	Negativ	Hoch	Vor SSW 16/18	CMV-Latenz
Positiv	Negativ	Hoch	Nach SSW 16/18	I. CMV-Latenz II CMV-Primärinfektion perikonzeptionell oder während der Frühschwangerschaft ist nicht sicher auszuschließen. <i>Ultraschallkontrolle bei der Schwangeren, ggf. AC; Urinkontrolle beim Neugeborenen</i>

Die aufgeführten Befundkonstellationen gelten für die erstmalige Testung einer Schwangeren, wenn keine Serum-Rückstellprobe zum Vergleich zur Verfügung steht (18)

AC: Amniozentese; gB: Glykoprotein B; IgG/IgM: Immunglobulin G/M; SSW: Schwangerschaftswoche

2.7.2 Pränataldiagnostik

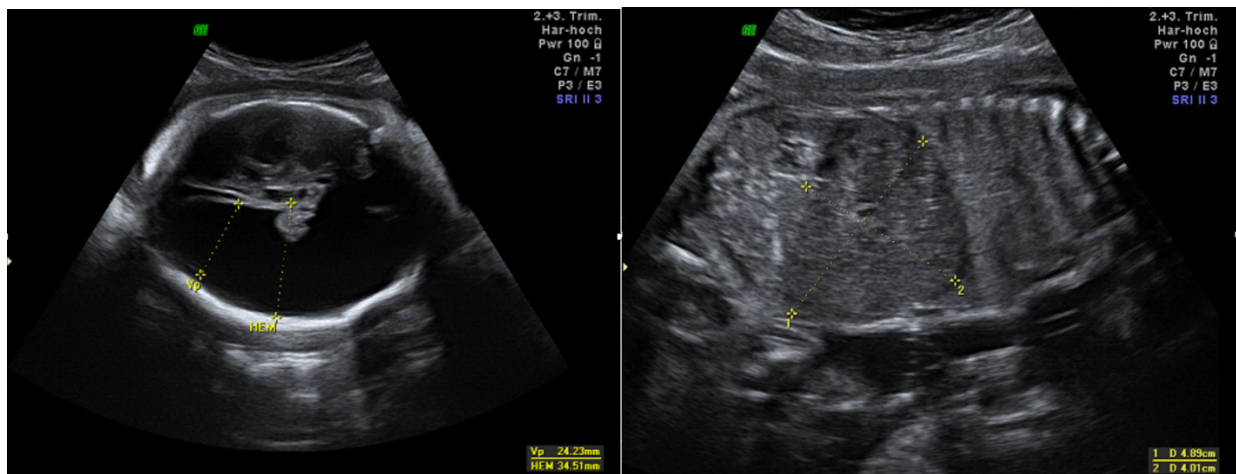
Davis et al. wiesen 1971 erstmals mittels AC eine kongenitale CMV-Infektion im Fruchtwasser nach (78). Diese Methode gilt bis heute als Goldstandard zur pränatalen Diagnose der fetalen CMV-Infektion. Die AC sollte mindestens 6 Wochen nach dem vermuteten Zeitpunkt einer Primärinfektion und möglichst nach Abschluss der 20. SSW erfolgen, um eine größtmögliche Sensitivität (ca. 85–95%) zu gewährleisten (79). In Ausnahmefällen kann eine AC vor 21 SSW erwogen werden. Enders et al. konnten zeigen, dass bei AC vor 21 SSW die Sensitivität der Untersuchung nicht signifikant beeinträchtigt wird (80). Das Risiko für eine Fehlgeburt in Folge der invasiven Pränataldiagnostik ist bei Schwangeren mit kongenitaler CMV-Infektion gegenüber gesunden Schwangeren nicht erhöht (79, 81, 82). Die Ursache für negative Befunde ist vermutlich eine – prognostisch günstige – verzögerte Übertragung des Virus über die Plazenta an das Kind (61). Der perinatale Gesundheitszustand nach positiver AC reicht von gesunden asymptomatischen Kindern, über Fehlgeburten bis hin zu symptomatischen Kindern mit multiplen Behinderungen (17).

Neben dem serologischen Nachweis kann auch die Ultraschalluntersuchung Hinweise auf eine fetale CMV-Infektion liefern. Bei Verdacht auf eine CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft sollte eine weiterführende Ultraschalldiagnostik zur fetalen Zustandsbeurteilung erfolgen. Das Spektrum pränataler Ultraschallbefunde bei kongenitaler CMV-Infektion ist groß und reicht von milden Auffälligkeiten (z. B. hyperechogener Darm), über Ventrikulomegalie (siehe Abbildung 4), Wachstumsrestriktion bis hin zum Hydrops fetalis. Da sich eine Infektion in einigen Fällen sehr diskret manifestiert, sollten betroffene Schwangeren durch einen erfahrenen Pränataldiagnostiker (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) II/III) mit Kenntnissen der CMV-spezifischen Auffälligkeiten betreut werden (17, 51, 72).

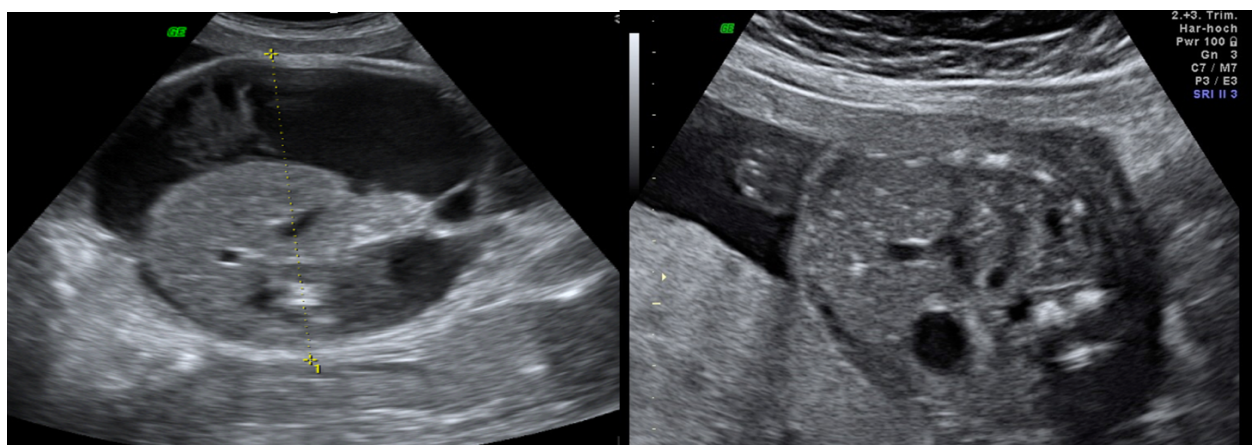
Ultraschallveränderungen beim Fetus sind in der Regel frühestens ab der 20. SSW nachweisbar (83). Tabelle 7 fasst die häufigsten Ultraschallbefunde bei einer kongenitalen CMV-Infektion zusammen (40). In den Abbildungen 4 und 5 werden typische durch eine CMV-Infektion verursachte fetale Auffälligkeiten exemplarisch dargestellt.

Tab. 7: Häufige Ultraschallbefunde bei kongenitaler CMV-Infektion – modifiziert nach (40)

Ultraschallbefunde n = 637	Anzahl (%)
Ultraschallbefunde insgesamt	222 (35%)
Hyperechogener Darm	82 (13%)
Small for gestational age (SGA)	56 (9%)
Zerebrale Verkalkungen	37/580 (6,3%)
Ventrikulomegalie	39 (6,1%)
Mikrozephalie	37 (6%)
Aszites	27 (4,2%)
Hydrops fetalis	8 (1,2%)

**Abb. 4:** Fetal Hydrozephalus (links) und fetale Hepatosplenomegalie (rechts)

Links: Transabdominaler Ultraschall in 30+3 Schwangerschaftswochen (SSW), transventrikuläre Ebene mit Darstellung eines fetalen Hydrozephalus, der Lateralventrikel ist auf ca. 24 mm erweitert. Rechts: Transabdominaler Ultraschall in 27+0 SSW, fetale Wirbelsäule im Längsschnitt mit Darstellung einer fetalen Hepatosplenomegalie. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. B.-J. Hackelöer

**Abb. 5:** Fetal Aszites (links) und fetale Leberverkalkungen (rechts)

Links: Transabdominaler Ultraschall, Abdomen Querschnitt mit Darstellung eines massiven fetalen, die Leber umgebenden Aszites. Rechts: Transabdominaler Ultraschall in 22+6 SSW, Abdomen Querschnitt mit Darstellung fetaler Leberverkalkungen. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. B.-J. Hackelöer

2.8 CMV-Infektionsprophylaxe

2.8.1 Hyperimmunglobuline zur Prävention einer vertikalen Transmission

Die Wirksamkeit einer vertikalen Transmissionsprophylaxe mit einem CMV-spezifischen HIG-Präparat bei CMV-Primärinfektion wird weltweit seit Jahren diskutiert. Zahlreiche Studien kamen zu teilweise widersprüchlichen Ergebnissen (6-8, 73, 84-87). Im Folgenden wird zunächst das Wirkprinzip einer HIG-Therapie erläutert und anschließend ein Überblick über die wichtigsten Studien der vergangenen Jahre gegeben.

Bei einer HIG-Therapie werden der Mutter neutralisierende CMV-IgG-AK verabreicht, die sowohl den Eintritt freier Virionen in Zielzellen blockieren als auch die Virusphagozytose steigern (88, 89).

In einer 2005 von Nigro et al. durchgeführten nicht-randomisierten Studie erhielten Schwangere in der HIG-Gruppe 2–7 HIG-Gaben (100 Internationale Einheiten (IE)/kg Körpergewicht (KG)) im Abstand von 4 Wochen. In der HIG-Gruppe (n = 37) wurden mit sechs CMV-positiven Kindern (16%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 47) mit 19 CMV-positiven Kindern (40%) eine signifikante ($p = 0,02$) Reduktion der Transmission nachgewiesen. Weiter traten in der HIG-Gruppe keine vermehrten Schwangerschaftskomplikationen (z. B. Frühgeburt, intrauterine Mangelentwicklung, Präeklampsie) auf, so dass die Applikation als risikoarm eingestuft wurde (7).

In der ersten, 2014 von Revello et al. durchgeführten prospektiven randomisierten kontrollierten Studie zur HIG-Therapie in der Schwangerschaft bestätigten sich die Ergebnisse von Nigro et al. nicht. Schwangere in der HIG-Gruppe erhielten analog zu dem Vorgehen bei Nigro et al. eine Dosis von 100 IE/kg KG im Abstand von 4 Wochen. In der HIG-Gruppe (n = 61) waren 18 Kinder (30%) und in der Kontrollgruppe (n = 62) 27 Kinder (44%) bei Geburt infiziert ($p = 0,13$). Weiter kam es in der HIG-Gruppe, anders als bei Nigro et al., tendenziell zum vermehrten Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen. Beispielsweise wurden in der HIG-Gruppe (7/48; 15%) mehr Frühgeburten als in der Kontrollgruppe (1/47; 2%) verzeichnet (6).

2014 veröffentlichten Hamilton et al. einen systematischen Review zur Effizienz der HIG-Prophylaxe in der Schwangerschaft mit insgesamt 24 Studien und 583 Schwangerschaften. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien hatte eine Reduktion der CMV-Transmissionsrate sowie der klinischen Symptomatik von infizierten Neugeborenen beobachtet. Es konnte eine Tendenz zur Wirksamkeit der HIG-Therapie festgestellt werden, eine statistische Signifikanz wurde nicht erreicht (86).

In einer 2016 durchgeführten, kombinierten Auswertung der Studien von Nigro et al. und Revello et al. wiesen Rawlison et al. anhand von Forest-plots eine tendenzielle Wirksamkeit jedoch keine statistische Signifikanz nach (85).

2019 veröffentlichten Hughes et al. die Zwischenanalyse einer randomisierten placebo-kontrollierten doppel-blinden Studie an 399 Schwangeren aus den USA (84). Schwangere der HIG-Gruppe erhielten monatlich 100 IE/kg KG HIG intravenös bis zur Geburt. Nach der Zwischenanalyse wurde die Studie abgebrochen, da mit Transmissionsraten von 22,7% (46/206) in der HIG-Gruppe und 19,4% (37/193) in der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied nachweisbar war. Die Rate an Frühgeburten war in beiden Gruppen vergleichbar (12,2% vs. 8,3%) (84).

Die verabreichte Menge an HIG und der Zeitabstand zwischen den Gaben war in allen oben aufgelisteten Studien ähnlich und basierte auf einer angenommenen CMV-IgG-AK-Halbwertszeit im maternalen Blut von ca. 22 Tagen (90). Neuere Studien belegen eine deutlich kürzere Halbwertszeit der AK im Blut von ungefähr 11 Tagen (73). Eine aktuelle Studie von Kagan et al. untersuchte die Transmissionsrate bei Schwangeren mit einer CMV-Primärinfektion im ersten Trimenon. Im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Studien erhielten die Probandinnen der HIG-Gruppe die AK in zweiwöchentlichen Abständen in einer höheren Dosis von 200 IE/kg KG bis zur 20. SSW (8). In der HIG-Gruppe (n = 40) waren die drei bei Geburt mit CMV infizierten Kinder (7,5%) asymptomatisch. In der historischen Vergleichskohorte (n = 108) waren 38 Kinder (35,2%) betroffen. Damit reduzierte sich die Transmissionsrate nach HIG-Prophylaxe signifikant von 35,2% auf 7,5% ($p = 0,001$). Das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen, insbesondere von Frühgeburten, war in beiden Gruppen vergleichbar (8). Ferner liegen Hinweise vor, dass eine HIG-Therapie während der Schwangerschaft

nicht nur das Transmissionsrisiko senkt, sondern auch die Prognose von CMV-infizierten Kindern nach der Geburt verbessert (7, 87).

Laut der 2017 von Rawlinson et al. veröffentlichten Konsensempfehlung sollten Schwangere mit CMV-Primärinfektion nicht routinemäßig CMV-HIG erhalten, um eine fetale CMV-Infektion zu verhindern (17). Auch ein aktueller Review von 2020 kommt zu dem Schluss, dass trotz eines ausreichenden Sicherheitsprofils die Wirksamkeit einer HIG-Therapie bei Schwangeren in der klinischen Praxis noch nicht ausreichend belegt ist und die Auswirkungen der Dosierung und des Zeitpunkts der Verabreichung noch ermittelt werden müssen (40).

2.9 Postnatale Therapie

Für die Behandlung einer kongenitalen CMV-Infektion des Neugeborenen stehen das intravenös zu verabreichende Ganciclovir (GCV) bzw. seine oral applizierbare Vorstufe Valganciclovir (VGCV) zur Verfügung. Beide Medikamente können aktuell nur außerhalb ihrer Zulassung verwendet werden (40, 41). Wenn bei Geburt neurologische Symptome oder Anzeichen eines SNHL bestehen, wird in Europa und den USA eine Therapie mit 16 mg/kg VGCV zweimal täglich für 6 Wochen bis maximal 6 Monate empfohlen (40, 41). Laut der randomisiert-kontrollierten Studie von Kimberlin et al. aus dem Jahre 2003 mit 42 Neugeborenen beeinflusst GCV die Prognose bei symptomatischer CMV-Infektion günstig. Die Entscheidung für eine Therapie muss individuell und unter Berücksichtigung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses getroffen werden.

3 Zielsetzung der Arbeit

Für Frauen mit einer CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft gibt es an der Charité – Universitätsmedizin Berlin seit 2008 die Möglichkeit einer HIG-Therapie im off-label-use. In die vorliegende Analyse wurden alle Schwangere, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.05.2017 eine HIG-Therapie aufgrund einer CMV-Primärinfektion erhielten, eingeschlossen. Das Ziel war die Ermittlung der Häufigkeit intrauteriner Transmissionen bzw. fetaler Infektionen sowie unerwünschter Schwangerschaftskomplikationen nach vorgeburtlicher CMV-HIG-Therapie bei CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft. Zusätzlich sollte anhand der Nachverfolgung und Befragung aller Patientinnen eine Analyse des kindlichen Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Geburt sowie zum Zeitpunkt der Befragung erfolgen, um die Langzeitfolgen einer CMV-Primärinfektion abzuschätzen. Langfristig soll diese Arbeit einen Beitrag zur Beratung und Behandlung von Schwangeren mit einer CMV-Primärinfektion leisten. Das Patientinnenkollektiv wurde hinsichtlich folgender Primär- und Sekundärhypothesen untersucht:

- **Primärhypothese:** Die CMV-Transmissionshäufigkeit verringert sich durch eine HIG-Therapie.

Zur Validierung/ Falsifizierung dieser Hypothese wurden die Transmissionsraten des HIG-Kollektivs mit dem in der Literatur beschriebenen Wert von 39,9% für eine allgemeine Transmissionsrate (6, 7, 91) verglichen.

- **Sekundärhypothese:** Die HIG-Therapie führt zu keiner Erhöhung der Häufigkeit geburtsmedizinischer Komplikationen.

Zur Validierung/ Falsifizierung dieser Hypothese wurden die Transmissionsraten der HIG-Gruppe und einer Kontrollgruppe aus dem eigenen Haus verglichen.

4 Material und Methoden

4.1 Übersicht

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse an der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Schwangere, die zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.05.2017 aufgrund einer CMV-Primärinfektion eine HIG-Therapie erhalten hatten, wurden nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien im Patientinnenkollektiv zusammengefasst (siehe Abbildung 6). Anschließend wurden die eingeschlossenen Patientinnen postalisch kontaktiert. Für die Studienteilnahme sollten sie den beiliegenden Fragebogen ausfüllen. Die beantworteten Fragebögen bildeten gemeinsam mit Informationen aus den Patientinnenakten die Grundlage dieser Arbeit. Die erhobenen Daten wurden anonymisiert in einer Excel®-Tabelle gespeichert. Im Anschluss erfolgte eine deskriptive und statistische Auswertung der Daten in SPSS® unter Berücksichtigung der Primär- und Sekundärhypothesen. Vor Beginn der Studie wurde ein positives Votum der Ethikkommission (EA2/135/17) eingeholt.

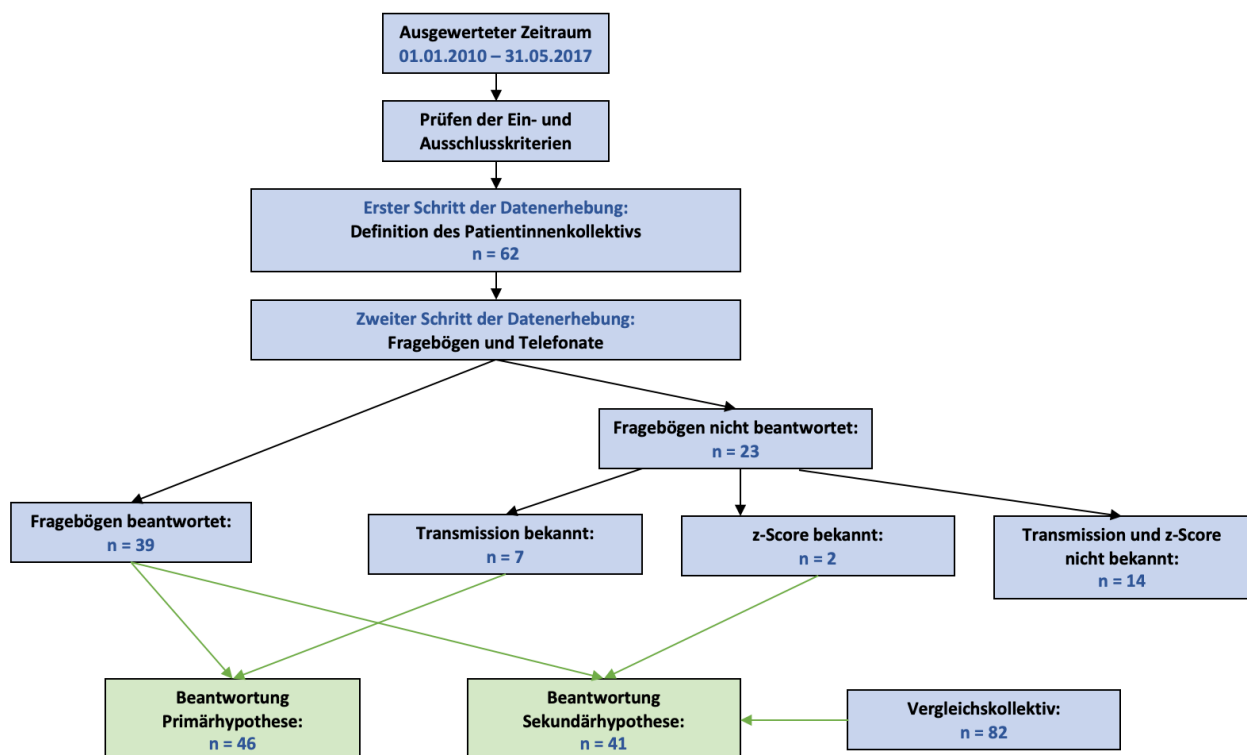


Abb. 6: Ablauf der Datenerhebung und Generierung des Patientinnenkollektivs

4.2 Patientinnenkollektiv

4.2.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden alle Schwangeren, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.05.2017 in der Ambulanz für Suchterkrankungen und Infektionen in der Schwangerschaft an der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, eine intravenöse off-label CMV-HIG-Therapie (Dosis: 200 IE/kg KG im Abstand von 2 Wochen) zur Transmissionsprophylaxe erhielten, eingeschlossen. Bei Erstvorstellung in der Ambulanz wurden die Schwangeren mit CMV-Primärinfektion über die Möglichkeit einer solchen Therapie aufgeklärt. Entschied sich eine Schwangere für die Therapie, wurde der Antrag für Kostenübernahme an die jeweilige Krankenkasse gestellt und die weitere Therapie geplant. Als Nachweis einer Primärinfektion galt eine bestätigte Serokonversion in der Schwangerschaft oder das Vorhandensein von CMV-IgM-AK und eine niedrige CMV-IgG-Avidität. Bei der überwiegenden Anzahl der Schwangeren war diese Befundkonstellation extern erhoben worden. Bei nicht eindeutigen Laborbefunden wurde entweder das externe Labor kontaktiert oder eine Kontrollblutprobe im eigenen Haus untersucht.

4.2.2 Ausschlusskriterien

Lagen keine verfügbaren Daten zum Nachweis bzw. Ausschluss einer CMV-Transmission auf den Fetus vor, wurden die Schwangeren nicht in die Studie eingeschlossen. Eine Transmission wurde angenommen, wenn a) im Rahmen der AC CMV-DNA im Fruchtwasser nachgewiesen wurde oder b) postnatal das CMV mittels Urin-Polymerase-Kettenreaktion-(PCR) detektiert wurde. Schwangere, die sich aufgrund einer CMV-Infektion für einen Abbruch entschieden, wurden in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt.

4.3 Erhobene Daten

4.3.1 Patientinnenakte

Die Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin führt über jede Schwangere, die eine HIG-Therapie erhält, eine elektronische und klassische Patientinnenakte. Die Informationen in den elektronischen Patientinnenakten werden mittels der Unternehmenssoftware SAP® sowie der medizinischen Bild- und Befunddokumentationssoftware ViewPoint 5 (General Electric Company, Boston, USA) gespeichert. In der Patientinnenakte (klassisch und elektronisch) sind alle relevanten Dokumente wie Laborbefunde, Arztberichte sowie Aufklärungs- und Verlaufsdokumente hinterlegt. Aus den Akten der in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden folgende Informationen – sofern vorhanden – zusammengestellt:

- Patientinneninformationen/ Anamnese (Geburtsdatum, Alter bei Geburt, Gravidität, Parität, Vorerkrankungen)
- Informationen zur Geburt (Geburtsmodus, Geburtsdatum Kind, GA bei Geburt, Geburtskomplikationen)
- Laborbefunde (Datum der Laboruntersuchung, Ergebnisse der Laboruntersuchung; IgG- und IgM-Nachweis, wenn vorhanden IgG-Avidität und anti-gB-IgG-Nachweis, CMV-Viruslast im Blut, Ergebnisse nachfolgender Laboruntersuchungen)
- Informationen zu den HIG-Transfusionen (Datum der Cytotect®-Gabe, GA bei Applikation, Nebenwirkungen)
- Ergebnisse von Ultraschalluntersuchungen; Erst-Trimester-Screening, Zweit-Trimester-Screening und Verlaufuntersuchungen insbesondere im Hinblick auf CMV-spezifische Auffälligkeiten
- Ergebnis einer AC (Viruslast im Fruchtwasser)

4.3.2 Fragebogen

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patientinnen, die in der Ambulanz mittels HIG-Therapie behandelt wurden, erfolgte die Geburt nicht an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Daher lagen keine umfassenden Informationen zum Ausgang

der Schwangerschaft oder zum Verlauf der kindlichen Entwicklung vor. Aus diesem Grund wurde ein Fragebogen zur Erfassung fehlender Daten entworfen. Der Fragebogen wurde von den Studienärzten Dr. med. Vera Seidel und Dr. med. Jan-Peter Siedentopf erarbeitet und von Herrn Max Hackelöer individuell angepasst. Im Fragebogen (siehe Anhang) wurden Daten zum Schwangerschaftsverlauf, zur Geburt und zur postnatalen kindlichen Entwicklung erhoben. Mit dem Fragebogen wurden die Informationen aus den Patientinnenakten vervollständigt und insbesondere folgende zusätzliche Daten erfasst:

- Ausführliche Anamnese der Patientin
- Schwangerschaftsverlauf und ggf. assoziierte Schwangerschaftskomplikationen
- Geburtsverlauf, Geburtsmodus, kindliche Daten nach der Geburt und ggf. Geburtskomplikationen
- Infektionsstatus des Kindes (Ergebnis AC, Urin-Polymerase-Kettenreaktion-(PCR))
- Verlaufsuntersuchungen (Sonographie, Hirnstammaudiometrie, Augenhintergrundspiegelung)
- körperliche Untersuchung (z.B. Petechien, Mikrozephalie)
- Ergebnisse der psychomotorischen Ergebnisse aus den Vorsorgeuntersuchungen U1–U9

4.4 Ablauf der Datenerhebung

Wie Abbildung 6 zeigt, lässt sich die Datenerhebung in zwei Schritte aufteilen. Das Ziel des ersten Schrittes war die Identifizierung aller Schwangeren, die eine HIG-Therapie zur Transmissionsprophylaxe erhalten hatten. Im zweiten Schritt sollten alle fehlenden Informationen, die für die Beantwortung der Primär- und Sekundärhypothese essentiell sind, bei den Patientinnen mittels Fragebogen erhoben werden. Am Ende dieses Prozesses wurde das endgültige Studienkollektiv (HIG-Kollektiv) für die statistische Auswertung definiert.

4.4.1 Identifizierung der Patientinnen mit HIG-Therapie zur Transmissionsprophylaxe

Die Patientinnenakten der Schwangeren werden in den Räumen der Ambulanz gelagert und sind nur zu deren Öffnungszeiten sowie mit Genehmigung durch die Studienärzte zugänglich. In Zusammenarbeit mit der Ambulanz wurde eine Einsicht in die Akten aller Patientinnen gewährt, die sich aufgrund einer CMV-Primärinfektion in der Ambulanz im Erhebungszeitraum vorgestellt hatten. Die relevanten klassischen und elektronischen Patientinnenakten wurden zwischen dem 01.10.2017 und 31.01.2018 sowohl in der Ambulanz als auch an Computern mithilfe der Programme (SAP® und ViewPoint 5) eingesehen. Dabei wurden die in Kapitel 4.3 aufgezählten Informationen erhoben und in einer Excel®-Tabelle gespeichert. Durch dieses Vorgehen ließen sich 62 Patientinnen identifizieren, die eine CMV-HIG Therapie erhalten hatten.

4.4.2 Erhebung mittels Fragebogen

Zehn der 62 Patientinnen hatten am Campus Virchow Klinikum (CVK) der Charité – Universitätsmedizin Berlin geboren. In diesen Fällen lagen nähere Informationen zum Schwangerschaftsverlauf und der Geburt vor. Nach der Entlassung der Mütter und Säuglinge werden Informationen zur kindlichen Entwicklung nicht regelmäßig dokumentiert. Daher wurden zwischen dem 01.02.2018 und 31.07.2018 alle 62 Frauen postalisch bzw. telefonisch kontaktiert und gebeten, den beigefügten Fragebogen ausgefüllt zurückzusenden. Neben dem individualisierten Fragebogen erhielten die Frauen per Post ausführliche Studien- und Patientinneninformationen sowie eine Einverständniserklärung. Durch einen frankierten Rückumschlag wurde sichergestellt, dass für die Studienteilnehmerinnen keine Kosten entstanden. Frauen, die nicht an der Studie teilnehmen wollten, sollten den leeren Fragebogen zurücksenden. Eine Datenerhebung und Auswertung erfolgte nur, wenn eine unterschriebene Einwilligungserklärung vorlag. Nach Erhalt der ausgefüllten Unterlagen wurden die Frauen in die Studie aufgenommen. Fehlende Daten wurden als „missing values“ dokumentiert.

Zur Erhöhung der Rücklaufquote wurden Frauen, die nicht innerhalb von 3 Monaten postalisch antworteten, zusätzlich telefonisch kontaktiert. Die telefonische Kontaktaufnahme erfolgte anhand der in der Patientinnenakte hinterlegten Telefonnummer. Die telefonische Kontaktaufnahme wurde an mindestens 3 Tagen zu unterschiedlichen Tageszeiten vorgenommen. Nach erfolgreicher telefonischer Kontaktaufnahme erfolgte eine erneute Zusendung des Studienmaterials. Auf diese Weise konnten sechs weitere Frauen in die Studie eingeschlossen werden. Die Fragebögen verblieben während der Auswertung auf dem Gelände des CVK der Charité – Universitätsmedizin Berlin und wurden in abgeschlossenen, zur Aktenlagerung autorisierten Räumen gelagert.

4.5 Vergleichskollektiv

Bei den Schwangeren, die sich aufgrund einer CMV-Primärinfektion in der Ambulanz vorgestellt hatten, entschieden sich nur wenige gegen eine HIG-Therapie. Insgesamt war daher das Kollektiv der serokonvertierten Schwangeren ohne HIG-Therapie für ein Vergleichskollektiv zu klein. Zum Vergleich der Rate der unerwünschten Schwangerschaftskomplikationen (z. B. schwangerschaftsbedingte Hypertonie, Präeklampsie, Eklampsie, Frühgeburt) und somit zur Beantwortung der Sekundärhypothese wurde eine übereinstimmende Zufallsstichprobe gebildet. Das Vergleichskollektiv enthielt Patientinnen, die im Erhebungszeitraum am CVK geboren hatten. Für jede Patientin im HIG-Kollektiv wurden zwei Patientinnen im Vergleichskollektiv eingeschlossen. Patientinnen, die am CVK geboren hatten, wurden im Geburtenbuch aufgesucht. Für das Vergleichskollektiv wurden die Daten der vorherigen sowie der nachfolgenden Geburt eingeschlossen. Da ein Großteil der Patientinnen aus dem HIG-Kollektiv nicht an der Charité – Universitätsmedizin Berlin geboren hatte, wurde wie folgt vorgegangen, um die Zufallsstichprobe zu bilden: Bei Patientinnen des HIG-Kollektivs, die nicht am CVK geboren hatten, wurde der Tag der Geburt des Kindes zur Orientierung herangezogen und am jeweiligen Tag im Geburtenbuch des CVK die Geburt vor 12.00 Uhr mittags sowie die nachfolgende Geburt eingeschlossen. Stille Geburten wurden nicht berücksichtigt.

Folgende Daten wurden im Vergleichskollektiv erhoben:

- **Daten zur Mutter:**

Geburtsdatum, Alter bei der Geburt, Gravidität, Parität, Geburtsmodus (Spontanpartus, vaginal operative Entbindung, Sectio), Vorerkrankungen und Geburtskomplikationen.

- **Daten zum Kind:**

GA (SSW und Tage), Geschlecht, Geburtsgewicht, Kopfumfang, Körperlänge, Nabelarterien-pH, APGAR nach 1, 5 und 10 Minuten, Vorerkrankungen sowie Besonderheiten bei der Geburt.

4.6 Endgültiges Studienkollektiv (HIG-Kollektiv)

Das zur Beantwortung der Primär- und Sekundärhypothese herangezogene HIG-Kollektiv umfasste 46 (Primärhypothese) bzw. 41 (Sekundärhypothese) Frauen (siehe Abbildung 6). Alle Frauen im HIG-Kollektiv hatten mindestens zwei HIG-Infusionen erhalten. In wenigen Ausnahmen wurde eine dritte Infusion verabreicht. Bei erhöhter Avidität wurde keine nachfolgende Infusion verabreicht. Die Patientinnen wurden über die Möglichkeit einer AC informiert, um eine intrauterine CMV-Infektion zu bestätigen oder auszuschließen. Damit wurde die CMV-Infektion entweder durch den Nachweis von CMV im Fruchtwasser und/ oder im Urin der Neugeborenen diagnostiziert. Gemäß dem Behandlungsprotokoll wurden alle Frauen während der Schwangerschaft mehrfach untersucht.

Insgesamt beantworteten 39 von 62 Frauen den Fragebogen. Die Daten in den Fragebögen dienen der Beantwortung der Primär- und Sekundärhypothese. Zusätzlich wurde anhand der Antworten der Gesundheitszustand der Kinder zum Zeitpunkt der Geburt sowie zum Zeitpunkt der Befragung erhoben. Aus der Gruppe der 23 Frauen, die den Fragebogen nicht zurücksandten, lagen von sieben Frauen Informationen zur Transmission (Ergebnis der AC) vor. Diese Frauen wurden zusätzlich in die Analyse der Transmissionshäufigkeit mit einbezogen. Von zwei Frauen dieser Gruppe lagen Informationen zum Schwangerschaftsverlauf und der Geburt vor, da sie am CVK geboren

hatten. In beiden Fällen konnte ein z-Score ermittelt werden, der bei der Analyse der Sekundärhypothese berücksichtigt wurde. Somit bestand das HIG-Kollektiv zur Analyse der Transmissionshäufigkeit aus 46 Frauen und das HIG-Kollektiv zur Analyse von Schwangerschaftskomplikationen aus 41 Frauen. Die Kontrollgruppe wurde aus der doppelten Anzahl an Patientinnen gebildet ($n = 82$).

4.7 Statistische Methoden und Analyse

Die primäre Datenerfassung und Speicherung erfolgte in dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel für Mac, Version 16.36. Nach Abschluss der Erhebung und Definition des HIG-Kollektivs wurden die Daten in die Statistiksoftware SPSS® von IBM® transferiert. Alle statistischen Analysen wurden mit der Software IBM® SPSS® Statistics Version 25 durchgeführt.

Zur Berechnung der alters- und geschlechtsspezifischen z-Scores für Gewicht, Länge und Kopfumfang bei der Geburt wurde der an das GA bei der Geburt angepasste Wachstumsstandard von Voigt et al. (92) verwendet. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert oder Median (Spannweite) oder als absolute Werte und Anteile in Prozent (n (%)) angegeben. Beim Vergleich der Gruppen mit dem exakten Fisher-Test wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Weitere Tests wurden mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test für die mehrfache Aufteilung der Ergebnisse durchgeführt; auch hier lag das Signifikanzniveau bei $p < 0,05$.

Der Anteil der Fälle mit CMV-Transmission wurde unabhängig vom Trimester, in dem die Transmission auftrat, mit der von Feldman et al. berechneten Transmissionsrate von 39,9% (112/281) verglichen (91). Die Übertragungsraten bei Schwangeren ohne HIG-Therapie für das zweite (42,0%; 42/100) und dritte Trimester (58,6%; 17/29) wurden ebenfalls von Feldman et al. übernommen (91). Für die Subgruppenanalyse der Schwangeren mit einer Übertragung vor der 20. SSW bzw. einem Beginn der HIG-Behandlung vor der 15. SSW wurde eine historische deutsch-belgische Kontrollgruppe (Transmissionsrate 35,2%) herangezogen (8). Statistische Vergleiche erfolgten unter Verwendung des exakten Fisher-Tests mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

5 Ergebnisse

5.1 HIG-Kollektiv

Im Untersuchungszeitraum erhielten in der Ambulanz für Suchterkrankungen und Infektionen in der Schwangerschaft an der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin insgesamt 62 Frauen eine CMV-HIG-Therapie. Von diesen Frauen wurden 46 in die Auswertung der Transmissionshäufigkeit eingeschlossen. Abbildung 7 gibt einen Überblick über die im Studienzeitraum durchgeführten HIG-Therapien. Zwischen 2010–2015 erhielten 28 Frauen eine HIG-Therapie und in den letzten knapp anderthalb Jahren des Studienzeitraumes 34 Frauen (2016 bis 31.05.2017).

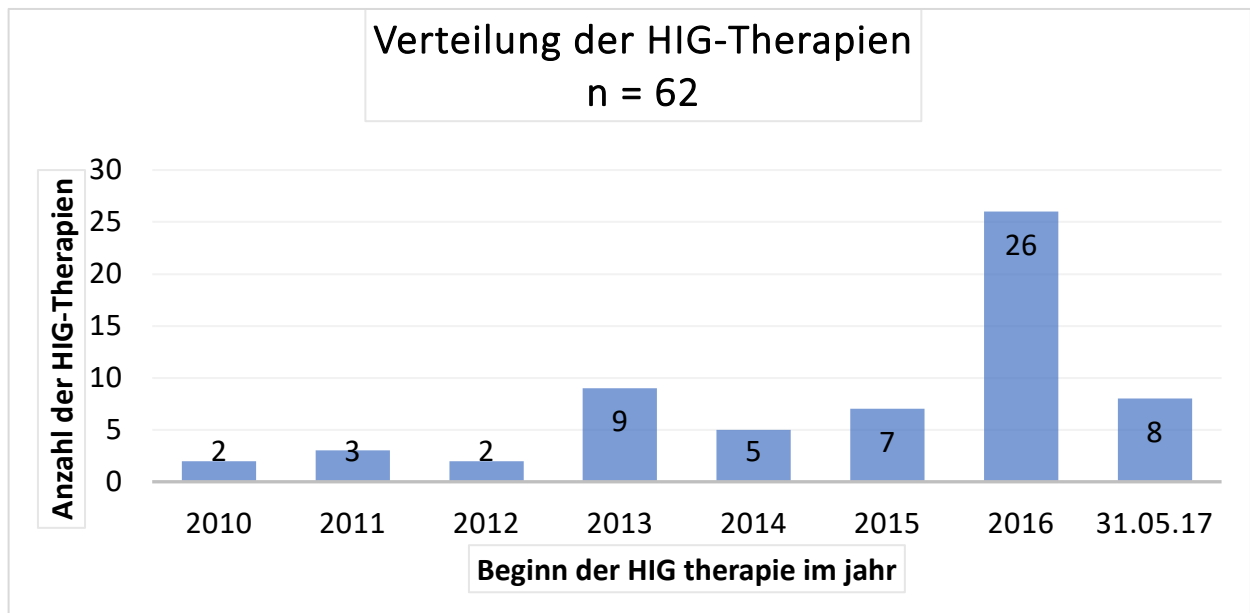


Abb. 7: Anzahl der Cytomegalovirus-(CMV)-Hyperimmunglobulin-(HIG)-Therapien pro Jahr

Tabelle 8 gibt einen Überblick der Merkmale des HIG-Kollektivs aus 46 Frauen (siehe Kapitel 4.6).

Tab. 8: Merkmale des Hyperimmunglobulin-(HIG)-Kollektivs

Variable	Werte
Mütterliches Alter (Jahre) bei Geburt (n = 42) (Mittelwert (Spannweite))	32 (21–44)
Gravidität (n = 46) (Mittelwert (Spannweite))	2,3 (1–6)
Parität (n = 46) (Mittelwert (Spannweite))	1,0 (0–4)
Maternale Vorerkrankungen (Anzahl (Anteil von n = 39))	Neurodermitis: 5 (12,8%) Diabetes mellitus Typ 2: 2 (5,1%) Multiple Sklerose: 2 (5,1%) Arterielle Hypertonie: 1 (2,6%) Autoimmunhepatitis: 1 (2,6%) Hashimoto Thyreoiditis: 1 (2,6%)

Insgesamt hatten zwölf von 39 Frauen Vorerkrankungen; keine davon stellte eine Kontraindikation für eine HIG-Therapie dar. In vier Fällen lag das Geburtsdatum des Kindes nicht vor, daher auch nicht das Alter der Mutter bei Geburt. Da jedoch das Ergebnis der AC in der Schwangerschaft vorlag, wurden diese Fälle in die Auswertung der Transmissionsprophylaxe miteingeschlossen.

Tab. 9: Gründe für die serologische Untersuchung in der Schwangerschaft bei den Patientinnen des Hyperimmunglobulin-(HIG)-Kollektivs

Grund der serologischen Untersuchung in der Schwangerschaft (n = 39)	n (%)
Individuelle Gesundheitsleistung (IgeL)	32 (82,1%)
Klinischer Verdacht bei der Mutter	2 (5,1%)
Klinischer Verdacht beim Fetus	2 (5,1%)
Andere Gründe	3 (7,7%)

Der häufigste Grund für den serologischen Nachweis einer potentiellen CMV-Infektion in der Schwangerschaft war ein Wunsch der Mutter bzw. eine Empfehlung des/ der betreuenden Frauenarztes/ Frauenärztin (IgeL-Leistung) (siehe Tabelle 9). In vier Fällen bestand ein klinischer Verdacht bei der Mutter bzw. dem Kind. Andere Gründe für die serologische Untersuchung waren eine berufliche oder private Exposition zu Kindern < 3 Jahren (n = 2) und eine betriebsärztliche Routineuntersuchung (n = 1). Klinische Verdachtsmomente umfassten Symptome der Mutter oder Auffälligkeiten im pränatalen Ultraschall (siehe Tabelle 10).

Tab. 10: Ultraschallergebnisse von Erst-Trimester- und Zweit-Trimester-Screening bei den Patientinnen des Hyperimmunglobulin-(HIG)-Kollektivs

Ultraschalluntersuchung	n (%)
Erst-Trimester-Screening (n = 22)	
Unauffällig	22/22 (100%)
Zweit-Trimester-Screening (n = 33)	
Unauffällig	29/33 (88%)
Auffällig	Polyhydramnion, fetaler Aszites 1/33 (3%)
	hyperechogener Darm 1/33 (3%)
	periventrikuläre Zysten und echogener Randsaum der Lateralventrikel 1/33 (3%)
	V. a. intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) und Mikrozephalie, Oligohydramnion 1/33 (3%)

Für 22 von 46 Frauen lag das Ergebnis des Erstrimester-Screenings vor. Dieses war bei allen Schwangeren unauffällig. Unter den 22 Schwangeren befanden sich vier Kinder, bei denen später eine kongenitale CMV-Infektion nachgewiesen werden konnte. Für 33 von 46 Frauen lag das Ergebnis des Zweit-Trimester-Screenings, welches im Mittel mit 21 abgeschlossenen SSW durchgeführt wurde, vor. Bei vier Kindern wurden Auffälligkeiten beschrieben. Bei einer Schwangeren wurde ein fetaler Aszites und ein Polyhydramnion zum Zeitpunkt der frühen Feindiagnostik (mit 19+6 SSW) beschrieben. Mit 25+4 SSW erhielt die Schwangere eine AC, welche ohne Virusnachweis im Fruchtwasser blieb. Auch der postnatal untersuchte Urin war negativ für CMV-DNA. Bei einer weiteren Schwangeren wurden fetale periventrikuläre Zysten und ein echogener Randsaum der Lateralventrikel beschrieben. Die AC in 30+2 SSW war positiv für CMV-DNA. Für die zwei weiteren Schwangeren, bei denen im Ultraschall fetale Auffälligkeiten beschrieben wurden, lagen keine Information über eine AC vor. Hier ließ sich postnatal eine kongenitale CMV-Infektion mittels CMV-PCR aus dem kindlichen Urin nachweisen.

5.1.1 Serologische Befunde im HIG-Kollektiv

Tabelle 11 fasst die serologischen Ergebnisse der Laboruntersuchungen aus dem HIG-Kollektiv zusammen. Die Mehrzahl der Schwangeren brachte von externen Laboratorien erstellte Befunde von Blutuntersuchungen zur Erstvorstellung in die Ambulanz mit. Bei

einigen Schwangeren wurde bei nicht eindeutigen oder unvollständigen Befunden eine zusätzliche Blutuntersuchung veranlasst. Aufgrund der Heterogenität der Laborbefunde war eine quantitative CMV-IgG- und CMV-IgM-Auswertung nicht möglich. Die CMV-Viruslast im mütterlichen Blut wurde für eine sinnvolle Auswertung ebenfalls zu selten bestimmt. Die Kriterien für eine Primärinfektion waren eine bestätigte Serokonversion in der Schwangerschaft oder das Vorhandensein von CMV-IgM-AK und eine niedrige CMV-IgG-Avidität. Die erste Laborkontrolle erfolgte im Median mit 9 abgeschlossenen SSW. Im HIG-Kollektiv konnte bei mehr als der Hälfte der Schwangeren aufgrund der vorliegenden Laborbefunde eine Serokonversion oder ein erhöhtes CMV-IgM bei gleichzeitig niedriger IgG-Avidität festgestellt werden. Bei 35 Schwangeren erfolgte im Median mit 15 abgeschlossenen SSW eine zweite Laborkontrolle. Diese diente dem Nachweis einer Serokonversion mittels Verlaufsuntersuchung oder zur Klärung uneindeutiger Befunde. Durch die zweite Laborkontrolle wurde die Nachweisrate einer niedrigen/ grenzwertigen CMV-Avidität von 54% auf fast 83% erhöht. Bei den meisten Schwangeren reichten zwei Laborkontrollen aus, um eine Primärinfektion und somit Behandlungsindikation abzuleiten. Bei acht von 46 Schwangeren (17,4%) erfolgte eine dritte Laborkontrolle zur Sicherung oder Klärung unklarer Befunde. Bei 7 von 8 Schwangeren konnte anhand der dritten Laborkontrolle eine Serokonversion nachgewiesen werden. Bei einer Schwangeren war bereits durch eine vorherige serologische Kontrolle eine Serokonversion nachgewiesen worden und es wurde lediglich CMV-IgM bestimmt. Der Grund für die dritte Laborkontrolle war anhand der vorliegenden Informationen nicht nachvollziehbar.

Tab. 11: Serologische Befunde bei den Patientinnen des Hyperimmunglobulin-(HIG)-Kollektivs vor der ersten HIG-Gabe

Erste Laborkontrolle (n = 46)		Werte
Vollendete SSW bei erster Laborkontrolle (Median (Spannweite))		9 (5–25)
CMV-IgG Nachweis (n (%))	positiv	26 (56,5%)
	negativ	20 (43,5%)
	missing value	0 (0%)
CMV-IgM Nachweis (n (%))	positiv	27 (58,7%)
	negativ	12 (26,1%)
	nicht bestimmt o. missing value	7 (15,2%)
CMV-IgG-gB Nachweis (n (%))	positiv	2 (4,3%)
	negativ	12 (26,1%)
	nicht bestimmt o. missing value	32 (69,6%)
CMV-IgG-Avidität (n (%))	niedrig o. grenzwertig	25 (54,3%)
	hoch	0 (0%)
	nicht bestimmt o. missing value	21 (45,7%)
Zweite Laborkontrolle (n = 35)		
Vollendete SSW bei zweiter Laborkontrolle (Median (Spannweite))		13 (8–31)
CMV-IgG Nachweis (n (%))	positiv	32 (91,4%)
	negativ	3 (8,6%)
	nicht bestimmt o. missing value	0 (0%)
CMV-IgM Nachweis (n (%))	positiv	33 (94,4%)
	negativ	1 (2,8%)
	nicht bestimmt o. missing value	1 (2,8%)
CMV-IgG-gB Nachweis (n (%))	positiv	2 (5,7%)
	negativ	19 (54,3%)
	nicht bestimmt o. missing value	14 (40,0%)
CMV-IgG-Avidität (n (%))	niedrig o. grenzwertig	29 (82,9%)
	hoch	0 (0%)
	nicht bestimmt o. missing value	6 (17,1%)
Dritte Laborkontrolle (n = 8)		
Vollendete SSW bei zweiter Laborkontrolle (Median (Spannweite))		22,5 (12–32)
CMV-IgG Nachweis (n (%))	positiv	7 (87,5%)
	negativ	0 (0%)
	nicht bestimmt o. missing value	1 (12,5%)
CMV-IgM Nachweis (n (%))	positiv	8 (100%)
	negativ	0 (0%)
	nicht bestimmt o. missing value	0 (0%)
CMV-IgG-gB Nachweis (n (%))	positiv	0
	negativ	3
	nicht bestimmt o. missing value	4
CMV-IgG-Avidität (n (%))	niedrig o. grenzwertig	7 (87,5%)
	hoch	0 (0%)
	nicht bestimmt o. missing value	1 (12,5%)

CMV = Zytomegalievirus; gB = Glykoprotein B; IgG/M = Immunglobulin G/M; SSW = Schwangerschaftswoche

5.1.2 Behandlungsverlauf

Im Rahmen der Behandlung mit HIG wurde Cytotect® bei 40 Schwangeren zweimal und bei sechs Schwangeren dreimal verabreicht. Alle Frauen vertrugen die Behandlung gut. Unerwünschte Nebenwirkungen bei der Mutter wie z.B. eine allergische Reaktion, Übelkeit oder Erbrechen traten nicht auf. Der Einfluss der HIG-Therapie auf geburtsmedizinische Komplikationen wird in Kapitel 5.3 besprochen. In Tabelle 12 findet sich ein Überblick über den Behandlungsverlauf.

Tab. 12: Überblick zum Behandlungsverlauf bei den Patientinnen des Hyperimmunglobulin-(HIG)-Kollektivs

Variable	Werte	
Indikation für HIG-Therapie (n = 46)		
bestätigte Serokonversion in der Schwangerschaft (n (%))	18 (39%)	
Nachweis von CMV-IgM und niedriger CMV-IgG-Avidität (n (%))	28 (61%)	
Nachweis von CMV-IgG-gB vor erster HIG-Gabe (n (%))	3 (6,5%)	
Vollendete SSW (Mittelwert (Spannweite)) beim ersten auffälligen Labortest (n = 46)	14 (5–31)	
Vollendete SSW (Mittelwert (Spannweite)) bei erster HIG-Gabe (n = 46)	17 (6–34)	
Tage (Mittelwert (Spannweite)) zwischen ersten auffälligem Labortest und erster HIG-Gabe (n = 46)	23 (6–61)	
Erste HIG-Gabe < 21 Tage nach auffälligem Labortest (n (%))	26 (57%)	
Erste HIG-Gabe > 21 Tage nach auffälligem Labortest (n (%))	20 (43%)	
Anzahl der HIG-Gaben (n = 46)	zwei	40 (87,0%)
	drei	6 (13,0%)

CMV = Zytomegalievirus; gB = Glykoprotein B; HIG = Hyperimmunglobulin; IgG/M = Immunglobulin G/M

Das mittlere Intervall zwischen dem ersten auffälligen Labortest und der ersten HIG-Infusion betrug 23 Tage. Die erste HIG-Behandlung fand im Mittel in der 17. SSW statt. Circa 37% der Schwangeren erhielten die erste HIG-Gabe vor 14+0 SSW. Bei der Mehrzahl der Schwangeren (63%) wurde die erste Gabe zwischen 14+0 SSW und 28+0 SSW verabreicht (siehe Abbildung 8). Drei Schwangere mit HIG-Therapie waren positiv für anti-gB-IgG (siehe Tabelle 12). Bei diesen Schwangeren war die Indikation für eine HIG-Behandlung eine geringe Avidität der CMV-IgG-AK. Die HIG-Behandlung bestand bei allen Schwangeren aus mindestens zwei Gaben im Abstand von 2 Wochen. Sechs Schwangere erhielten drei Infusionen. Der Grund war bei drei Schwangeren eine erhöhte IgG-Avidität in der Laboruntersuchung nach der zweiten Gabe. Bei den drei anderen

Schwangeren konnte der Grund nicht eindeutig festgestellt werden. Bei vier Schwangeren wurde die dritte Infusion 4 Wochen nach der zweiten verabreicht, bei zwei Schwangeren 2 Wochen nach der zweiten Infusion.

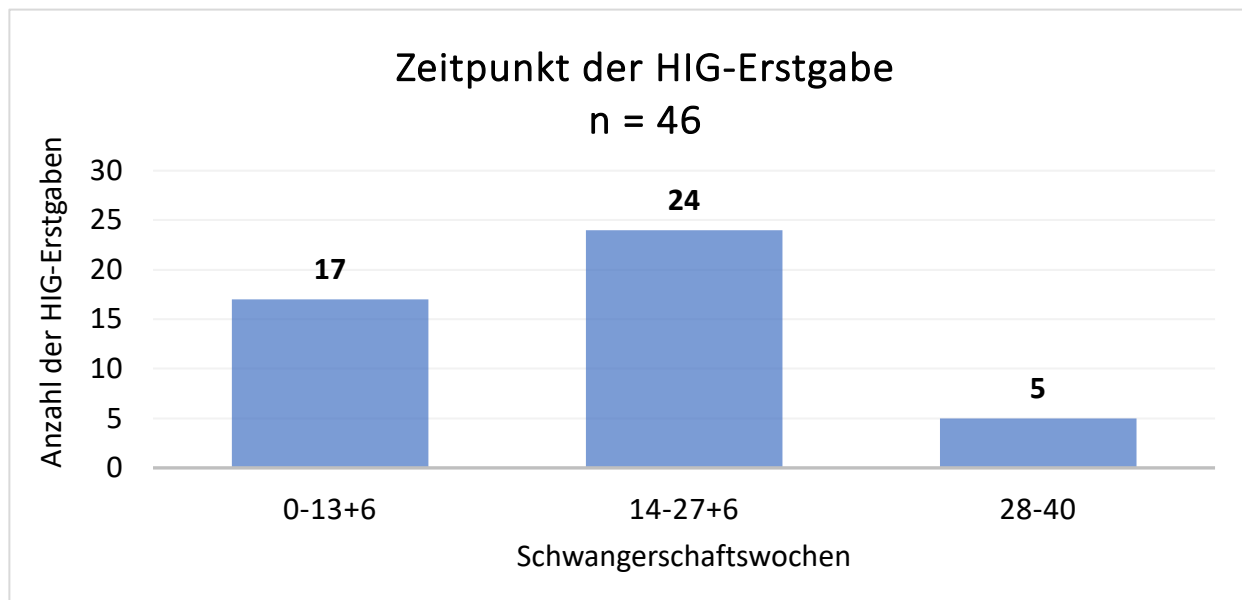


Abb. 8: Gestationsalter zum Zeitpunkt der ersten Zytomegalievirus-Hyperimmunglobulin-(HIG)-Therapie

5.2 Einfluss der HIG-Therapie auf die CMV-Transmissionshäufigkeit

Primärhypothese: Die CMV-Transmissionshäufigkeit verringert sich durch eine HIG-Therapie.

Zur Validierung/ Falsifizierung dieser Hypothese wurden die Transmissionsraten des HIG-Kollektivs mit dem in der Literatur beschriebenen Wert von 39,9% für eine allgemeine Transmissionsrate (6, 7, 91) verglichen.

5.2.1 Transmissionshäufigkeit

Im Rahmen der Studiauswertung wurde eine Transmission angenommen, wenn CMV im Fruchtwasser oder im Urin eines Neugeborenen nachgewiesen wurde. Für das HIG-Kollektiv lag von jeder Patientin entweder das Ergebnis einer AC und/ oder das Ergebnis

der fetalen Urinuntersuchung vor. Tabelle 13 zeigt die Auswertung der Transmissionshäufigkeit im HIG-Kollektiv.

Tab. 13: Transmissionshäufigkeit im Hyperimmunglobulin-(HIG)-Kollektiv

Transmissionshäufigkeit	Werte
Anzahl (Anteil in % von n = 46) durchgeführter AC	21 (45,7%)
Vollendete SSW (Median (Spannweite)) bei AC (n = 19)	21 (17–31)
Anzahl (Anteil in % von n = 46) durchgeführter Analysen des fetalen Urins	37 (80,4%)
Anzahl (Anteil in % von n = 46) materno-fetaler Transmissionen im HIG-Kollektiv	11 (23,9%)
Anzahl (Anteil in % von n = 21) positiver AC für CMV-DNA im Fruchtwasser	2 (9,5%)
Anzahl (Anteil in % von n = 37) der Diagnosen anhand fetalen Urins	10 (27,0%)

AC = Amniozentese; gB = Glykoprotein B; HIG = Hyperimmunglobulin; IgG/M = Immunglobulin G/M

In dem vorliegenden HIG-Kollektiv lagen Informationen von 21 Frauen zur AC vor, bei zwei Frauen war die SSW in der die AC durchgeführt wurde nicht bekannt (da zum Zeitpunkt der Befragung mittels Fragebogen nicht erinnerlich). Bei zwei der 21 Frauen (9,5%) konnten CMV im Fruchtwasser nachgewiesen werden. Die Urinergebnisse nach der Geburt waren von 37 Neugeborenen verfügbar, davon waren zehn positiv für CMV-Viren. Bei einer Schwangeren war nach einem negativen Befund bei einer AC in der 19. SSW der Urin postnatal positiv. Bei dieser Schwangeren ist von einer Übertragung zu einem späteren Zeitpunkt auszugehen. Das Neugeborene war bei Geburt und im Verlauf bis zur U5 stets asymptomatisch. Bei einer Schwangeren war die AC positiv für CMV im Fruchtwasser, laut ausgefülltem Fragebogen der Urin des Neugeborenen jedoch negativ. Beim Neugeborenen bestand bei der Geburt der Verdacht auf eine Schrumpfniere und im Rahmen der U3-Untersuchung wurde der Verdacht auf eine multizystische Niere geäußert. Dieser Verdacht wurde in den nachfolgenden Untersuchungen (U4 und U5) nicht bestätigt (siehe Kapitel 5.4 Tabelle 17).

Zusammenfassend konnte bei elf von 46 Kindern im HIG-Kollektiv eine kongenitale CMV-Infektion nachgewiesen werden. Dies entspricht einer Gesamtübertragungsrate von 23,9%.

5.2.2 Transmissionsprophylaxe mittels HIG

Tabelle 14 analysiert die Transmissionsrate im HIG-Kollektiv im Kontext der Literaturdaten. Die Transmissionsrate im ersten Trimester wurde mit der entsprechenden Transmissionsrate der Studie von Kagan et al. (8) verglichen, die Transmissionsraten im zweiten und dritten Trimester mit Werten der Studie von Feldmann et al. (91). Zudem erfolgte eine Subgruppenanalyse nach dem Trimester der Primärinfektion sowie nach der Dauer des Intervalls zwischen der ersten auffälligen Laboruntersuchung und der ersten HIG-Infusion.

Tab. 14: Wirksamkeit der Transmissionsprophylaxe mittels Hyperimmunglobulinen (HIG)

Gesamtübertragung (nachgewiesen durch AC und / oder im Urin des Neugeborenen)			
Trimester der Primärinfektion	Transmissionsrate ohne Behandlung % (n/n)	Transmissionsrate unter HIG-Therapie % (n/n)	p
Erstes Trimester ¹ (n = 33)	35,2% (38/108)	24,2% (8/33)	0,169
Zweites Trimester ² (n = 12)	42,0% (42/100)	16,7% (2/12)	0,079
Drittes Trimester ² (n = 1)	58,6% (17/29)	100% (1/1)	0,600
Insgesamt ² (n = 46)	39,9% (112/281)	23,9% (11/46)	0,026*
Übertragung vor der 23. SSW (Nachweis über AC)			
Kagan et al. ¹	35,2% ¹ (38/108)	2,5% (1/40)	< 0,00001*
Eigene Kohorte		7,1% (1/14)	0,027*
Übertragung bei einer Verabreichung von HIG ≤ 21 Tage nach der ersten verdächtigen Blutuntersuchung			
Kagan et al. ¹	39,9% ² (112/281)	7,5% (3/40)	< 0,000015*
Eigene Kohorte		19,2% (5/26)	0,028*

*AC = Amniozentese; HIG = Hyperimmunglobulin, ¹: Daten von Kagan et al. (8), ²: Daten von Feldman et al. (91). p-Wert des einseitigen Tests nach Fisher. * statistisch signifikante Ergebnisse (p < 0,05)*

Bei 33 von 46 (72%) Schwangeren trat die CMV-Primärinfektion im ersten Trimester auf. In dieser Gruppe fanden sich acht der elf (73%) kongenital infizierten Kinder. Die Transmissionsrate in dieser Subgruppe betrug 24,2% und lag somit verglichen mit dem Wert aus der Literatur (35,2% (8)) niedriger. Eine statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht (p = 0,169). Gleiches gilt für die Subgruppe mit Primärinfektion im zweiten Trimester (p = 0,079). Die Gesamtübertragungsrate im HIG-Kollektiv lag mit 23,9% im Vergleich zu den 39,9% in der israelischen Kontrollgruppe (91) signifikant niedriger (p = 0,026). Die mittels AC nachgewiesene Transmissionsrate vor der abgeschlossenen 23. SSW betrug unter HIG-Behandlung 7,1% (p = 0,027) verglichen mit 35,2% in der

historisch deutsch-belgischen Kontrollgruppe (8, 91). Diese Subgruppe der vorliegenden Studie war jedoch sehr klein, da nur bei 14 Schwangeren eine AC bis zur 23. SSW durchgeführt wurde. Mehr als die Hälfte (26/46) der Schwangeren erhielt die erste HIG-Infusion innerhalb von 21 Tagen nach der ersten auffälligen Laboruntersuchung. In dieser Subgruppe traten fünf der elf (45,5%) kongenitalen Infektionen auf. Die Transmissionsrate in dieser Gruppe (19,2%) war signifikant niedriger ($p = 0,028$) verglichen mit dem Wert aus der Literatur (39,9%), blieb jedoch deutlich hinter dem Wert aus der Studie von Kagan et al. (7,5%) (8).

Zusammenfassend bestätigten die vorliegenden Daten die Primärhypothese, da die Transmissionshäufigkeit im untersuchten HIG-Kollektiv unter HIG-Therapie verglichen mit den Literaturdaten zur Transmissionshäufigkeit ohne Behandlung signifikant niedriger lag.

5.3 Einfluss der HIG-Therapie auf geburtsmedizinische Komplikationen

Sekundärhypothese: Die HIG-Therapie führt zu keiner Erhöhung der Häufigkeit geburtsmedizinischer Komplikationen.

Zur Validierung/ Falsifizierung dieser Hypothese wurden die Transmissionsraten der HIG-Gruppe und einer Kontrollgruppe aus dem eigenen Haus verglichen.

Zur Prüfung der Sekundärhypothese wurde die HIG-Gruppe (siehe Kapitel 4.6) mit einer Kontrollgruppe (siehe Kapitel 4.5) aus dem eigenen Haus hinsichtlich der aufgelisteten klinischen Parameter verglichen:

- abgeschlossene SSW bei Geburt des Kindes
- Geschlecht, Geburtsgewicht, Geburtskopfumfang, Geburtslänge und Geburts-Nabelarterien-pH des Kindes
- Geburtsmodus
- schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)

- Präeklampsie/ Eklampsie
- andere Geburtskomplikationen

Tabelle 15 zeigt die Auswertung dieser Parameter in beiden Gruppen.

In beiden Gruppen betrug der Median der abgeschlossenen SSW bei Geburt 39. In der HIG-Gruppe traten drei Geburten (7%) vor 37 abgeschlossenen SSW auf; in der Kontrollgruppe waren es 13 (16%). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,259$). Auch hinsichtlich der Wachstumseigenschaften (Geburtsgewicht, Körperlänge, Kopfumfang) der Neugeborenen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen, wobei die Werte in der HIG-Gruppe tendenziell höher lagen. Beim Vergleich der Sectioraten fiel in der Kontrollgruppe eine mehr als doppelt so hohe (54%) Rate verglichen mit der HIG-Gruppe (20%) auf ($p = 0,003$). Dieser Befund lässt sich am ehesten auf das methodische Vorgehen bei der Generierung der Kontrollgruppe zurückführen. Eine nähere Erläuterung findet sich in Kapitel 6.

Tab. 15: Vergleich der Schwangerschaftsverläufe und geburtshilflichen Komplikationen zwischen der Hyperimmunglobulin-(HIG)-Gruppe und der Kontrollgruppe

Eigenschaften		HIG-Gruppe n = 41	Kontrollgruppe n = 82	p
Abgeschlossene SSW bei Geburt (Median (Spannweite))		39 (31–41)	39 (24–42)	0,082
Geschlecht (n (%))	männlich	23 (56%)	44 (53,6%)	0,798
	weiblich	18 (44%)	38 (46,4%)	
Gestationsalter bei Geburt < 37 SSW (n (%))		3 (7%)	13 (16%)	0,259
Geburtsgewicht in Gramm (Mittelwert (Spannweite))		3484 (1695–4280)	3224 (775–4320)	0,674
z-Score des Geburtsgewichts (Mittelwert (Spannweite))		0,31 (-2,94–3,80)	0,04 (-2,30–2,59)	0,469
Kopfumfang bei Geburt in cm (Mittelwert (Spannweite))		35,0 (30,0–37,0)	34,2 (24,0–38,0)	0,346
z-Score des Kopfumfangs (Mittelwert (Spannweite))		0,14 (-2,79–1,38)	-0,13 (-2,15–2,38)	0,290
Körperlänge bei Geburt in cm (Mittelwert (Spannweite))		51,4 (40,0–59,0)	50,3 (33,5–56,0)	0,152
z-Score der Körperlänge (Mittelwert (Spannweite))		0,08 (-3,96–3,09)	-0,07 (-1,78–2,29)	0,753
Geburtsmodus (n = 123) (n (%))	Vaginal	33 (80%)	37 (45%)	0,003*
	Primärer Kaiserschnitt	4 (10%)	25 (30%)	
	Sekundärer Kaiserschnitt	4 (10%)	20 (24%)	
pH-Wert der Nabelarterie (n=113) (Mittelwert (Spannweite))		7,27 (7,04–7,48)	7,26 (7,03–7,40)	0,439
Schwangerschafts-komplikationen (n = 123) (n (%))	SIH	0	0	
	Präeklampsie / Eklampsie	0	0	
	SGA / IUGR	1 (2,4%)	2 (2,4%)	
	Andere	5 (12,2%)	10 (12,2%)	

*IUGR = intrauterine Wachstumsretardierung; SGA = Small for gestational age; SIH = schwangerschaftsinduzierte Hypertonie; p = p-Werte im zweiseitigen Chi-Quadrat-Test nach Pearson. *statistisch signifikante Unterschiede (p < 0,05)*

Insgesamt war die Rate an Schwangerschaftskomplikationen in der HIG-Gruppe bzw. Kontrollgruppe vergleichbar (14,6% und 14,6%). In keiner der beiden Gruppen trat ein schwangerschaftsinduzierter Hypertonus bzw. eine Präeklampsie oder Eklampsie auf. In der Kontrollgruppe gab es anders als in der HIG-Gruppe eine Schwangere mit einem HELLP- (Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets)-Syndrom. Weitere auftretende Schwangerschaftskomplikation in der HIG- bzw. Kontrollgruppe waren ein

Gestationsdiabetes (n = 2 bzw. n = 4) eine Insertio velamentosa (n = 1 bzw. n = 2), eine Schwangerschaftscholestase mit Polyhydramnion (n = 1 bzw. n = 0), eine Plazenta praevia totalis (n = 1 bzw. n = 1) sowie eine peripartale Kardiomyopathie (n = 0 bzw. n = 1).

Somit gab es in der vorliegenden Studie keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von geburtsmedizinischen Komplikationen im Rahmen einer HIG-Therapie. In der Kontrollgruppe kamen tendenziell häufiger Geburten vor 37 abgeschlossenen SSW vor. Die Sekundärhypothese kann somit angenommen werden.

5.4 Auswertung der Fragebögen zum kindlichen Gesundheitszustand

Eine CMV-Primärinfektion des Fetus in der Schwangerschaft kann Langzeitschäden zur Folge haben, die sich erst mit Erreichen des Schulalters manifestieren (siehe Kapitel 2). Daher wurden in der vorliegenden Studie mittels des Fragebogens Daten zum Schwangerschaftsverlauf und der Geburt, aber auch zu Untersuchungsbefunden der Kinder nach der Geburt sowie zum Zeitpunkt der Befragung erhoben. Ein Vergleichskollektiv zur Analyse des kindlichen Gesundheitszustands fehlt, da eine Nachverfolgung und Befragung von Schwangeren ohne CMV-Primärinfektion im Rahmen dieser Studie nicht vorgesehen war. Die aufgelisteten klinischen Parameter wurden für die eigene Kohorte ausgewertet und anschließend mit in der Literatur publizierten Daten verglichen. In Klammern sind beispielhaft Krankheitsbilder angegeben, die im Zusammenhang mit einer kongenitalen CMV-Infektion stehen.

- Befunde im postnatalen Hörtest (SNHL)
- Befunde in der postnatalen Augenhintergrundspiegelung (Chorioretinitis)
- Befunde in der postnatalen Ultraschalluntersuchung (Hydrozephalus, Hepatosplenomegalie, intrazerebrale Verkalkungen)
- Befunde bei der körperlichen Untersuchung (Petechien, Mikrozephalie)
- Befunde bei den psychomotorischen Tests in den Vorsorgeuntersuchungen U1–U9 (Entwicklungsverzögerung)

Die Ergebnisse der Auswertung wurden mit den von Pass et al. (50) publizierten Daten zum postnatalen Gesundheitszustand nach kongenitaler CMV-Infektion verglichen. In Tabelle 16 sind die Angaben der Studienteilnehmerinnen zu den Ergebnissen der postnatalen Untersuchungen zum Zeitpunkt der Befragung aufgelistet. In Tabelle 17 werden diese Ergebnisse mit den Ergebnissen von Pass et al. (50) verglichen.

Tab. 16: Kindlicher Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Befragung in der Hyperimmunglobulin-(HIG)-Gruppe

Variable		Werte
Alter (Jahre) der Kinder zum Zeitpunkt der Befragung n = 39 (Mittelwert (Spannweite))		1,7 (0-7)
Postnataler Hörtest n = 39 (n (%))	auffällig	0/0 (0%)
	unauffällig	39/39 (100%)
Postnataler Ultraschall (Kopf und/oder Bauch) n = 26 (n (%))	unauffällig	22 (84,6%)
	auffällig	4 (15,4%)
Postnatale Augenspiegelung n = 39 (n (%))	unauffällig	16 (41%)
	nicht durchgeführt / Ergebnis nicht bekannt	23 (59%)
Postnatale Valganciclovir-(VGCV)-Therapie n = 39		5 (12,8%)
Hörvermögen zum Zeitpunkt der Befragung n = 39 (n (%))	nicht eingeschränkt	38 (97,4%)
	eingeschränkt	1 (2,6%)
Sehvermögen zum Zeitpunkt der Befragung n = 39 (n (%))	nicht eingeschränkt	39 (100%)
	eingeschränkt	0 (0%)

13 Frauen wussten nicht mehr sicher, ob postnatal eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt wurde, daher wurde n = 26 angegeben, sonst gilt n = 39. Keines der 39 Neugeborenen hatte nach der Geburt ein eingeschränktes Hörvermögen. Für 26 Neugeborene lagen Informationen zu einem postnatal durchgeführten Ultraschall von Kopf und/ oder Bauch vor. Bei vier Neugeborenen wurden Auffälligkeiten beschrieben. Dazu zählten ein fetaler Aszites, ein V. a. periventrikuläre Mikroverkalkungen, ein V. a. eine Vaskulopathie der thalamostriatalen Gefäße und epileptische Potentiale. Lediglich bei dem Neugeborenen mit „epileptischen Potentialen“ lag eine kongenitale CMV-Infektion vor. Ein detaillierter Verlauf der anderen als auffällig beschriebenen Kinder findet sich in Tabelle 18. Bei einem Neugeborenen mit einem negativen CMV-Befund in der postnatalen Urinuntersuchung wurde ein eingeschränktes Hörvermögen zum Zeitpunkt der Befragung angegeben.

Tabelle 17 zeigt die Daten von Pass et al. (50) zu den klinischen Befunden Neugeborener mit kongenitaler CMV-Infektion bei Geburt, aufgeteilt nach GA zum Zeitpunkt der mütterlichen Infektion, und vergleicht diese mit den Ergebnissen des vorliegenden HIG-Kollektivs.

Tab. 17: Klinische Befunde der Neugeborenen mit kongenitaler Zytomegalovirus-(CMV)-Infektion aus der Studie von Pass et al. (50) – Vergleich mit dem vorliegenden Hyperimmunglobulin-(HIG-)Kollektiv

Symptom	Kongenitale Primärinfektion im 1. Trimenon (% (n/n))	Kongenitale Primärinfektion nach dem 1. Trimenon (% (n/n))	Eigene Kohorte (% (n/n))
Kindlicher Hörverlust	24 (8/34)	2,5 (1/40)	0
Hepatosplenomegalie	11 (4/35)	2,3 (1/44)	0
Petechien	14,2 (5/35)	6,8 (3/44)	0
Chorioretinitis	4,2 (1/24)	3,8 (1/26)	0
Auffällige psychomotorische Entwicklung	8,6 (3/35)	0 (0/44)	9,1 (1/11)
Mentale Retardierung (IQ < 70)	17 (4/24)	7,7 (2/26)	0

Im eigenen HIG-Kollektiv gab es ein Kind mit einer kongenitalen Infektion im ersten Trimester, das im Rahmen der U-Untersuchungen eine auffällige psychomotorische Entwicklung zeigte (siehe Tabellen 17 und 18). Eine nähere Erläuterung zu diesem Neugeborenen findet sich auf Seite 50.

Tabelle 18 gibt einen Überblick über alle nachverfolgten Kinder, bei denen im Rahmen der U-Untersuchungen Auffälligkeiten beschrieben wurden.

Tab. 18: Ergebnisse der psychomotorischen Tests der Kinder des Hyperimmunglobulin-(HIG)-Kollektivs in den Vorsorgeuntersuchungen U1–U9

Kind	Auffälligkeit	U1	U2	U3	U4	U5	U6	U7	U8	U9	VGCV
1	Aszites	X	X	O	O	O	O	O	O		
2*	Mikrozephalie, Untergewicht	X	X	X	X	X	X	X	X		ja
3*	Multizystische Niere links	O	O	X	O	O					
4	V.a. Neurodermitis (U4 + U5) Atopisches Ekzem (U6)	O	O	O	X	X	X	O			
5*	Labiensynechie	O	O	O	O	X					ja
6	V.a. Entwicklungsverzögerung (U5+U6) V.a. Seh- und Hörstörung (U7)	O	O	O	O	X	X	X			

Legende: X = mindestens eine Auffälligkeit in der U-Untersuchung; O = U-Untersuchung unauffällig. Leere Felder = U-Untersuchung war zum Befragungszeitpunkt noch nicht durchgeführt worden.
*Bei Geburt CMV-positiv; VGCV = postnatale Valganciclovir-Therapie

Insgesamt wurde bei sechs von 39 Kindern (15,4%) bei mindestens einer U-Untersuchung eine Auffälligkeit beschrieben. Bei der Hälfte der Kinder (Kind 2, 3 und 5) bestand eine kongenitale CMV-Infektion. Insgesamt erhielten fünf Kinder postnatal eine VGCV-Therapie. Drei dieser Kinder zeigten bei Geburt sowie im weiteren Verlauf der U-Untersuchungen keine CMV-spezifischen Auffälligkeiten. Die Nachverfolgung erfolgte jeweils bis zur U6-, U8- und U9-Untersuchung. Die Auswertung der Fragebögen ergab, dass die Indikation zur Therapie bei diesen Kindern aufgrund von hoher Virusausscheidung im Urin gestellt wurde. Zwei der fünf Kinder (Kind 2 und Kind 5) zeigten Auffälligkeiten im Rahmen der U-Untersuchungen. Bei Kind 2 wurde bis zur U2 eine Mikrozephalie und ein Untergewicht angegeben, von der U3 bis zur U9 eine nicht näher bezeichnete psychomotorische Entwicklungsverzögerung. Bei Kind 6 trat ab der U5-Untersuchung der Verdacht auf eine Entwicklungsverzögerung auf (fehlendes Drehen des Kindes von Rückenlage in Seitenlage); ab der U7 wurde eine Seh- und Hörstörung vermutet. Die psychomotorische Entwicklungsverzögerung sowie der V.a. eine Seh- und Hörstörung legen eine CMV-Infektion nahe, laut Fragebogen war der kindliche Urin jedoch negativ für CMV. Informationen über eine AC lagen nicht vor.

Die 39 Kinder, bei denen das Follow-up erhoben wurde, waren zum Zeitpunkt der Befragung durchschnittlich 26 Monate (5–88 Monate) alt. Keines der elf kongenital mit CMV infizierten Kinder hatte bei Geburt oder zum Zeitpunkt der Befragung ein

nachgewiesenes Hördefizit (SNHL). Insgesamt wurden fünf Kinder postnatal mit VGCV aufgrund der CMV-Infektion behandelt. Ein Kind war bei Geburt symptomatisch mit einer Mikrozephalie und Entwicklungsverzögerung. Die bei Kind 3 und 5 beschriebenen Auffälligkeiten ließen sich nicht auf eine kongenitale CMV-Infektion zurückführen. Zum Zeitpunkt der Befragung zeigte ein Kind (Kind 2) Langzeitschäden im Rahmen der CMV-Primärinfektion.

6 Diskussion

6.1 Wirksamkeit der HIG-Behandlung zur Verhinderung einer mütterlich-fetalen Übertragung von CMV

Die Rolle einer HIG-Therapie zur Vermeidung einer materno-fetalen Übertragung einer CMV-Primärinfektion während der Schwangerschaft wird in der Literatur kontrovers diskutiert (6, 8, 16, 17, 40). Nigro et al. berichteten in einer nicht-randomisierten Studie über eine signifikante Reduktion kongenitaler CMV-Infektionen von 40% in der Kontrollgruppe auf 16% in der HIG-Gruppe bei vergleichbaren geburtshilflichen Komplikationen (7). In der randomisierten kontrollierten Studie von Revello et al. verfehlte die Reduktion kongenitaler CMV-Infektionen unter HIG-Therapie die statistische Signifikanz (30% HIG-Gruppe vs. 44% Kontrollgruppe; $p = 0,13$) bei einer gleichzeitig höheren Rate geburtshilflich unerwünschter Ereignisse (Frühgeburt, Präeklampsie und fetale Wachstumsverzögerung; 13% vs. 2%; $p = 0,06$) (6). Die Studie von Revello et al. wurde aus verschiedenen Gründen kritisiert (8). Dazu zählten die Behandlungsintervalle (einmal monatlich, bei einer angenommenen Halbwertszeit von 11 Tagen) (73), der Einschluss von Frauen mit einer CMV-Primärinfektion im zweiten Trimester in Kombination mit einem langen Zeitintervall (5 Wochen) zwischen der Diagnose der CMV-Infektion und der ersten HIG-Verabreichung sowie die verabreichte HIG-Dosis von 100 IE pro kg KG. Kagan et al. (8) berücksichtigten diese Kritikpunkte und schlossen in ihre Studie nur Frauen mit einer Primärinfektion im ersten Trimenon ein. Die Behandlung wurde innerhalb von 3 Wochen begonnen, sodass das GA bei der ersten HIG-Gabe ≤ 14 Wochen betrug. Die HIG wurden alle 2 Wochen bis zur 20. SSW in einer Dosierung von 200 IE pro kg KG verabreicht. Die Übertragungsrate im HIG-Kollektiv war im Vergleich zur Rate in einer historischen Kohorte signifikant niedriger (7,5% vs. 35,2%; $p < 0,0001$) (8). Die Übertragungsrate in der vorliegenden Studie lag trotz der Verwendung der gleichen HIG-Dosierung mit 23,9% über dem von Kagan et al. ermittelten Wert. Im Vergleich zu der israelischen Kontrollgruppe mit einer Übertragungsrate von 39,9% (112/281 Schwangerschaften ohne HIG-Behandlung) war die Reduktion der Transmissionshäufigkeit dennoch signifikant ($p = 0,026$). Mögliche Gründe für die unterschiedlichen Transmissionsraten sind die Heterogenität der Studienkollektive und der Zeitpunkt der ersten HIG-Gabe. Während bei Kagan et al. alle Schwangeren die erste HIG-Dosis in einem GA ≤ 14 SSW erhielten, traf dies in der vorliegenden Studie nur auf

37% (17 von 46 Frauen) zu, bei der Mehrzahl der Schwangeren (24 von 46 Frauen) wurde zwischen 14 und 28 SSW mit der Therapie begonnen. Bei 5 Schwangeren wurde die erste HIG-Gabe erst nach 28+0 SSW verabreicht. Die jüngst veröffentlichten Ergebnisse der Beobachtungsstudie von Kagan et al. (93) konnten ebenfalls den positiven Effekt einer HIG-Prophylaxe im ersten Trimester nachweisen. In der Studie erhielt das untersuchte Kollektiv (149 Schwangere bzw. 153 Kinder) die HIG-Erstgabe ausschließlich vor 14+0 SSW. Die HIG-Gaben wurden im Mittel viermal verabreicht, meist bis zu einem GA von 18 SSW. Mit 21 SSW wurde anhand einer AC die Transmissionsrate bestimmt. Von 153 Kindern ließ sich bei 10 Kindern zum Zeitpunkt der AC eine Transmission nachweisen, dies entsprach einer Transmissionsrate von 6,5% (95% CI 3,2-11,7) (93). Auf Basis dieser Ergebnisse schlussfolgern die Autoren, dass HIG für Schwangere mit einer perikonzeptionell oder im frühen ersten Trimester erworbenen CMV-Primärinfektion eine sichere und effektive Behandlungsoption darstellen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass ein späterer Beginn der HIG-Therapie eine geringere Wirksamkeit zur Folge hat. Dies unterstreicht die Bedeutung der frühen Diagnose einer CMV-Primärinfektion und der zeitnahen Therapieeinleitung.

Bei einer CMV-Infektion im ersten Trimester ist das Risiko für das Neugeborene am höchsten für nachgeburtliche Schäden (50, 94, 95). Laut einer 2016 durchgeführten Studie führen CMV-Infektionen nur bis zur 23. SSW zu Folgeschäden beim Säugling (61). Daher sollte der Fokus auf der Verhinderung der Übertragung in der Frühschwangerschaft liegen. In der vorliegenden Studie lag die CMV-Übertragungsrate bei Frauen mit einem positiven AC-Befund innerhalb der ersten 23 SSW deutlich niedriger als in der historischen deutsch-belgischen Kontrollgruppe (7,1% vs. 35,2%), aber höher als in der entsprechenden Subgruppe in der Studie von Kagan et al (2,5%). Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte die geringe Subgruppengröße ($n = 14$) in der vorliegenden Studie berücksichtigt werden. Weiter erhielten die Frauen der vorliegenden Studie in der Regel lediglich zwei HIG-Gaben im Abstand von 2 Wochen, während Kagan et al. die Behandlung bis zu einem mittleren GA von 16,6 SSW durchführten und bis zu sechs Behandlungszyklen verabreichten (8). Darüber hinaus wurde die Behandlung in der vorliegenden Kohorte im Vergleich zu Kagan et al. verzögert begonnen. Die mediane Zeitverzögerung zwischen der Erstinfektion der Mutter (erstes verdächtiges Laborergebnis) und der ersten HIG-Gabe betrug 23 Tage. Nur 57% der Patientinnen erhielten

innerhalb von 3 Wochen nach dem Nachweis der CMV-Infektion HIG. Mögliche Ursachen für die Verzögerungen sind die Realität des klinischen Alltags sowie administrative Hindernisse. Da die serologischen Tests in externen Ambulanzen durchgeführt wurden, verzögerte sich die Überweisung von Patientinnen. Weiter wurden bei einigen Schwangeren bei nicht eindeutigen Blutergebnissen zusätzliche Laborparameter bestimmt, bis eine Entscheidung für eine HIG-Behandlung getroffen werden konnte. Nach der Entscheidung für die HIG-Therapie musste aufgrund der Abklärung der Rückerstattung der Off-Label-Behandlung durch die Krankenkassen eine Wartezeit von ≥ 3 Arbeitstagen eingehalten werden. Für die Praxis bedeutet dies, dass sich bei einer CMV-Testung als IgeL-Leistung der durchführende Arzt über die nachfolgenden Schritte bewusst sein sollte. Laut Leitlinie soll Niedrigrisiko-Schwangeren nur die Testung auf CMV-IgG angeboten werden und bei einem negativen Ergebnis eine Hygieneschulung zur Primärprävention erfolgen (18). In der Praxis wird mehrfach getestet; bei einem positiven CMV-IgG-Ergebnis werden dann weitere Analysen (CMV-IgM, Avidität) durchgeführt, was zu einer relevanten Zeitverzögerung führen kann. Die Schwangere sollte bei einer Beratung zur CMV-Diagnostik als IgeL-Leistung über die aktuelle Evidenz zur Wirksamkeit potenzieller Therapieoptionen (HIG) aufgeklärt werden. Entscheidet sie sich für die Diagnostik, sollte eine zeitnahe Weiterleitung in ein Zentrum mit infektionsmedizinischer Beratung und Möglichkeiten zur HIG-Therapie als Sekundärprävention erfolgen.

Im Hinblick auf die der vorliegenden Studie zugrundeliegenden Limitationen sind folgende Aspekte zu berücksichtigen. Dazu zählen der retrospektive Charakter der Erhebung und die fehlende Randomisierung. Im Rahmen der retrospektiven Auswertung wurde ein Zeitraum von etwa 6,5 Jahren ausgewertet. In dieser Zeit wurden zahlreiche Studien mit der zugrunde liegenden Thematik veröffentlicht und die Behandlung sowie Beratung Schwangerer mit einer CMV-Primärinfektion stetig angepasst. Insbesondere jüngere Forschungsergebnisse konnten überzeugende Ergebnisse für die Wirksamkeit einer HIG-Prophylaxe im ersten Trimenon zeigen (8, 93). In die vorliegende Studie wurden 5 Schwangere eingeschlossen, die ihre erste HIG-Prophylaxe nach 28+0 SSW, und 24 Schwangere die ihre erste HIG-Prophylaxe zwischen 14+0 und 28+0 SSW erhielten. Nach heutigem Kenntnisstand würde sich ein Großteil der Schwangeren nicht für eine HIG-Therapie mit Ziel der Transmissionsprophylaxe qualifizieren. Für die

Beratungssituation in der Klinik können die Ergebnisse trotzdem hilfreich sein. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das zugrunde liegende Protokoll, welches HIG-Gaben in zweiwöchentlichen Abständen in einer Dosis von 200 IE pro kg KG vorsieht, effektiv und nebenwirkungsarm ist.

Weitere Limitationen sind die Heterogenität der HIG-Kohorte, das häufig lange Intervall zwischen CMV-Infektion und Beginn der HIG-Behandlung, der Einschluss von Schwangeren mit einem Therapiebeginn nach dem ersten Trimester sowie die geringe Anzahl an Behandlungszyklen. Randomisiert-kontrollierte Studien mit einem an den aktuellen Kenntnisstand angepassten Studienprotokoll fehlen bislang, könnten jedoch zur Klärung der Wirksamkeitsfrage beitragen.

Laut den aktuellen Literaturdaten und den dargestellten Ergebnissen zeichnet sich eine deutliche Tendenz ab, die für die Wirksamkeit der HIG-Therapie hinsichtlich der Prophylaxe einer intrauterinen Transmission spricht. Ein Therapiebeginn im ersten Trimenon scheint dabei von Vorteil zu sein.

6.2 Sicherheit der HIG-Behandlung in der Schwangerschaft

Der zweite kontrovers diskutierte Aspekt einer HIG-Behandlung während der Schwangerschaft sind die möglichen Nebenwirkungen. In der vorliegenden Untersuchung berichtete keine der Schwangeren über Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit oder anderen Zeichen einer allergischen Reaktion während der HIG-Behandlung. In der Studie von Revello et al. traten geburtshilfliche Komplikationen (Frühgeburt, Präeklampsie und Wachstumsretardierung) in der HIG-Gruppe signifikant häufiger auf als in der Placebo-Gruppe (7/53 Frauen (13%) vs. 1/51 Frauen (2%); $p = 0,06$) (6). Andere Autoren fanden keine erhöhte Rate unerwünschter Ereignisse (8, 95, 96). In beiden Gruppen betrug der Median der abgeschlossenen SSW bei Geburt 39. In der HIG-Gruppe lag die Rate der Geburten vor 37 abgeschlossenen SSW tendenziell niedriger (7% vs. 16%). Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Die Wachstumsparameter der Neugeborenen unterschieden sich nicht zwischen der HIG- und Kontrollgruppe. Eine niedrigere Kaiserschnitttrate in der HIG-

Gruppe ist höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Tageszeit der Entbindung beim Einschluss keine Rolle spielte, während die Kontrollgruppe aus Geburten vor und nach 12:00 Uhr mittags bestand. In diesem Zeitraum werden normalerweise geplante Kaiserschnitte durchgeführt. Darüber hinaus dient das Zentrum für Tertiärversorgung als Überweisungszentrum für Frauen und Kinder mit Krankheiten, bei denen Kaiserschnitte häufiger erforderlich sind. Dies könnte eine Erklärung für die erhöhte Rate an sekundären Sectiones im Kontrollkollektiv (20 bzw. 24%) gegenüber dem HIG-Kollektiv (4 bzw. 10%) sein. Anders als für das HIG-Kollektiv fand in der Kontrollgruppe aufgrund fehlender Angaben im Geburtenbuch keine detaillierte Auswertung der maternalen Vorerkrankungen statt, so dass der potenzielle Beitrag maternaler Vorerkrankungen an der erhöhten Sectiorate in der Kontrollgruppe nicht evaluiert werden kann.

Laut den vorliegenden Daten ist eine HIG-Therapie nicht mit einer erhöhten Rate unerwünschter geburtshilflicher Ereignisse assoziiert. Daher kann eine HIG-Anwendung während der Schwangerschaft als sicher angesehen werden.

6.3 Auswertung des kindlichen Gesundheitszustands

Neben der Wirksamkeit zur CMV-Transmissionsprophylaxe wird auch der Effekt der HIG-Therapie auf den kindlichen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Geburt sowie im weiteren Verlauf kontrovers diskutiert (97-99). Bislang fehlen randomisiert-kontrollierte Studien, die einen eindeutig positiven Effekt belegen und das Langzeitergebnis von Kindern nach einer HIG-Therapie untersucht haben. In einer Auswertung von 15 Studien mit 117.986 mit CMV infizierten Neugeborenen waren 12,7% symptomatisch bei der Geburt; 40–50% entwickelten mindestens eine Langzeitfolge. Von den Langzeitfolgen waren auch 13,5% der bei Geburt asymptomatischen Kinder betroffen (1). In der vorliegenden Studie zeigte eins von 39 Kindern (2,5 %) bei Geburt mit einer Mikrozephalie Symptome einer CMV-Infektion. Zum Zeitpunkt der Geburt auftretende Veränderungen (z. B. Mikrozephalie, Retinitis) und Auffälligkeiten im Schädel-CT in den ersten Lebensmonaten gelten als Prädiktoren für eine ungünstige neurologische Entwicklung (11, 100). Andere häufig mit einer kongenitalen CMV-Infektion assoziierte Auffälligkeiten (z. B. SNHL) wurden in der Studie weder bei Geburt noch zum Zeitpunkt

der Befragung beobachtet. Laut Literatur betrifft ein SNHL 7,2–15% der infizierten Kinder, 30–60% sind dabei symptomatisch und 5–10 % asymptomatisch für einen SNHL bei Geburt (37, 53-56). In der vorliegenden Studie zeigte das bei Geburt auffällige Kind (Kind 2, siehe Tab. 18) bis zur U8-Untersuchung Entwicklungsverzögerungen; die U9 stand zum Zeitpunkt der Befragung noch aus. Ein weiteres Kind (Kind 6, siehe Tab. 18) wies ab der U5-Untersuchung Auffälligkeiten im Sinne einer Langzeitfolge (Entwicklungsverzögerung sowie v. a. Seh- und Hörstörung) auf. Diese Auffälligkeiten ließen sich jedoch nicht eindeutig auf die CMV-Primärinfektion der Mutter zurückführen, da bei dem Neugeborenen keine kongenitale Infektion nachgewiesen wurde. Verglichen mit Werten aus der Literatur scheinen die Raten der CMV-assoziierten Symptome bei Geburt sowie der Langzeitfolgen in der vorliegenden Studie niedrig (50).

Die Aussagekraft der Auswertung zum Gesundheitszustand der Kinder unterliegt verschiedenen Einschränkungen. Dazu zählen die großen Altersunterschiede der nachverfolgten Kinder (5 Monate bis 7 Jahre und 4 Monate). Die meisten Frauen wurden 2016 und 2017 behandelt (siehe Abbildung 7), so dass die Mehrzahl der Kinder zum Zeitpunkt der Befragung 0–2 Jahre alt waren; nur 6,5% (2/46) der Kinder waren im schulfähigen Alter. Ein SNHL kann sich aber noch bis zum Eintritt in die Schule manifestieren (101). Ferner wurden Schwangere, die sich trotz einer CMV-Primärinfektion nicht für eine HIG-Behandlung entschieden, in der Studie nicht berücksichtigt, wodurch ein Selektions-Bias nicht auszuschließen ist. Dieses Vorgehen könnte die von den Literaturdaten zum kindlichen Gesundheitszustand abweichenden Ergebnisse zumindest teilweise erklären.

Abschließend lässt sich festhalten: Zur Beurteilung des Effekts einer HIG-Therapie auf den kindlichen Gesundheitszustand reichen die zur Verfügung stehenden Daten nicht aus. Hinweise auf einen negativen Einfluss der intrauterinen HIG-Exposition auf die kindliche Entwicklung liegen in der vorliegenden Studie nicht vor. Zur Beantwortung dieser Frage sind weitere Studien sowie ein längerer Nachuntersuchungszeitraum erforderlich.

6.4 Stellenwert des Screenings auf CMV-Primärinfektion

In Deutschland wird aufgrund der limitierten Evidenz für die Wirksamkeit einer HIG- oder antiviralen Therapie ein generelles Screening auf eine CMV-Primärinfektion nicht empfohlen. Als IgeL-Leistung tragen die Schwangeren die Kosten des Screenings meist selber und nur in Ausnahmefällen beteiligt sich die Krankenkasse an den Kosten (72, 73). Nachdem 2014 die aktualisierte S2k-Leitlinie der AWMF zur Labordiagnostik von Viruserkrankungen in der Schwangerschaft (18) veröffentlicht wurde, konnte ein deutlicher Anstieg von Konsultationen in der Ambulanz für Suchterkrankungen und Infektionen in der Schwangerschaft aufgrund auffälliger CMV-Befunde festgestellt werden (19). Der in Abbildung 7 dargestellte Anstieg der HIG-Therapien zwischen den Jahren 2015 und 2016 lässt sich somit am ehesten auf die zunehmende Anzahl freiwilliger Tests auf eine CMV-Infektion in der Schwangerschaft zurückführen. Da eine mütterliche CMV-Primärinfektion in fast 90% der Fälle asymptomatisch verläuft oder sich nur durch milde Symptome äußert, verlaufen viele Infektionen klinisch inapparent (17, 26, 27). In der vorliegenden Studie wurde bei vier von 39 Schwangeren (10,3%) eine serologische Untersuchung aufgrund eines klinischen Verdachts bei der Mutter bzw. dem Fetus veranlasst. Bei 32 von 39 Schwangeren (82,1%) erfolgte die Untersuchung als IgeL-Leistung (siehe Tabelle 9). Fraglich bleibt, ob diese Primärinfektionen entdeckt worden wären, hätte sich die Mutter gegen die serologische Zusatzuntersuchung entschieden. Denn auch pränatale Ultraschalluntersuchungen können nur bedingt dabei helfen, kongenitale Infektionen frühzeitig zu detektieren. Ultraschallveränderungen treten beim Fetus in der Regel nicht vor der 20. SSW auf (9, 83, 102). Die Auswertungen aus der vorliegenden Studie decken sich hierbei mit der Literatur. Für 22 Frauen lag das Ergebnis des Erst-Trimester-Screenings vor, welches bei allen Schwangeren unauffällig war. Bei vier Kindern aus diesem kleinen Kollektiv konnte zu einem späteren Zeitpunkt eine kongenitale CMV-Infektion nachgewiesen werden. Das im Mittel mit 21 abgeschlossenen SSW durchgeführte Zweit-Trimester-Screening war bei vier von 33 Schwangeren (12,1%) auffällig, bei drei von vier Schwangeren konnte eine kongenitale CMV-Infektion nachgewiesen werden (siehe Tabelle 10). Bei acht Schwangeren traten über den Verlauf der Schwangerschaft, trotz spätestens bei der Geburt nachgewiesener kongenitaler Infektion, keine Ultraschallauffälligkeiten auf.

Solange in Deutschland kein generelles Screening auf eine CMV-Primärinfektion empfohlen wird, bleibt die konsequente Hygieneberatung, insbesondere von Frauen mit erhöhtem Risiko für eine CMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft, die effektivste Methode zur Verhinderung einer vertikalen Transmission und somit kongenitalen Infektion (40, 66, 67). Bei perikonzeptionellen Verdachtsfällen sollte eine serologische Abklärung mit möglichst wenig Verzögerung eingeleitet werden. Zahlreiche jüngere Studien konnten zeigen, dass eine CMV-HIG-Therapie zur Transmissionsprophylaxe am effektivsten ist, wenn sie vor 14 abgeschlossenen SSW begonnen wird (8, 93). Es bleibt abzuwarten, ob die Studienerkenntnisse dieser Studie sowie der zahlreichen jüngeren hier erläuterten Studien in Zukunft einen Einfluss auf das CMV-Screening in Deutschland nehmen.

Literaturverzeichnis

1. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Reviews in medical virology*. 2007;17(5):355-63.
2. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2006;35(2):226-31.
3. Cannon MJ. Congenital cytomegalovirus (CMV) epidemiology and awareness. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2009;46 Suppl 4:S6-10.
4. Colugnati FA, Staras SA, Dollard SC, Cannon MJ. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. *BMC infectious diseases*. 2007;7:71.
5. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Reviews in medical virology*. 2010;20(5):311-26.
6. 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. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *The New England journal of medicine*. 2014;370(14):1316-26.
7. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *The New England journal of medicine*. 2005;353(13):1350-62.
8. Kagan KO, Enders M, Schampera MS, Baeumel E, Hoopmann M, Geipel A, Berg C, Goelz R, De Catte L, Wallwiener D, Brucker S, Adler SP, Jahn G, Hamprecht K. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019;53(3):383-9.
9. Henrich W, Meckies J, Dudenhausen JW, Vogel M, Enders G. Recurrent cytomegalovirus infection during pregnancy: ultrasonographic diagnosis and fetal outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2002;19(6):608-11.
10. Kagan KO, Mylonas I, Enders M, Wallwiener D, Friese K, Jahn G, Hamprecht K. Intrauterine Zytomegalievirusinfektion. *Der Gynäkologe*. 2011;44(8):601.
11. Hamprecht K, Jahn G. Humanes Cytomegalovirus und kongenitale Infektion. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2007;50(11):1379-92.
12. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2014;22:44-8.
13. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Reviews in medical virology*. 2007;17(4):253-76.

14. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clinical microbiology reviews*. 2002;15(4):680-715.
15. Enders G, Daiminger A, Bader U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2011;52(3):244-6.
16. Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-Wittkopf M, Friese K. Primary Human Cytomegalovirus (HCMV) Infection in Pregnancy. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2017.
17. 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. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(6):e177-e88.
18. Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen. S2k-Leitlinie. Frankfurt am Main: AWMF; 2014.
19. Seidel V, Eismann C, Henrich W, Siedentopf JP. Auswirkung der zunehmenden CMV-Serodiagnostik in der Schwangerschaft. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2017;221(S 01):P04-5.
20. Lautenschlager S. Humane Herpesviren. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, editors. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 101-25.
21. 35.3 Menschliches Cytomegalovirus. 2009. In: *Mikrobiologische Diagnostik* [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-69324>.
22. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiology spectrum*. 2016;4(4).
23. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best AM, Adler SP. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;43(8):994-1000.
24. Pass RF, Anderson B. Mother-to-Child Transmission of Cytomegalovirus and Prevention of Congenital Infection. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2014;3 Suppl 1:S2-6.
25. Enders G, Mylonas I, Schulze A, Friese K. Zytomegalie. In: Friese K, Mylonas I, Schulze A, editors. *Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 243-67.
26. Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. *The Journal of pathology*. 2015;235(2):288-97.
27. Herold G, editor. *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Herold; 2014.
28. Bonaros N, Mayer B, Schachner T, Laufer G, Kocher A. CMV-hyperimmune globulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: a meta-analysis. *Clinical transplantation*. 2008;22(1):89-97.
29. Schulz U, Solidoro P, Muller V, Szabo A, Gottlieb J, Wilkens H, Enseleit F. CMV Immunoglobulins for the Treatment of CMV Infections in Thoracic Transplant Recipients. *Transplantation*. 2016;100 Suppl 3:S5-10.

30. Solidoro P, Delsedime L, Costa C, Bergallo M, Libertucci D, Ruffini E, Rinaldi M, Baldi S. Effect of CMV-immunoglobulins (cytotect biotest) prophylaxis on CMV pneumonia after lung transplantation. *The new microbiologica*. 2011;34(1):33-6.
31. Britt W. Controversies in the natural history of congenital human cytomegalovirus infection: the paradox of infection and disease in offspring of women with immunity prior to pregnancy. *Med Microbiol Immunol*. 2015;204(3):263-71.
32. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clinical microbiology reviews*. 2013;26(1):86-102.
33. Cannon M, Schmid D, Hyde T. Review of Cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Reviews in medical virology*. 2010;20:202-13.
34. Adland E, Klenerman P, Goulder P, Matthews PC. Ongoing burden of disease and mortality from HIV/CMV coinfection in Africa in the antiretroviral therapy era. *Front Microbiol*. 2015;6:1016-.
35. Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussieres L, Guillemainot T, Ghout I, Ville Y. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection: A Prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in Saliva. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;65(3):398-404.
36. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Brito RMM, Isaac MdL, de Carvalhoe Oliveira PF, Boppana S, Britt WJ. Birth Prevalence and Natural History of Congenital Cytomegalovirus Infection in a Highly Seroimmune Population. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(4):522-8.
37. Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2008;41(2):57-62.
38. Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(2):e11-3.
39. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *Jama*. 2003;289(8):1008-11.
40. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: State of the science. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020.
41. Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-Wittkopf M, Friese K. Primary Human Cytomegalovirus (HCMV) Infection in Pregnancy. *Deutsches Arzteblatt international*. 2017;114(4):45-52.
42. Britt W. Virus entry into host, establishment of infection, spread in host, mechanisms of tissue damage. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al., editors. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press Copyright (c) Cambridge University Press 2007.; 2007.
43. Mussi-Pinhata MM, 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". *The Journal of infectious diseases*. 2018;218(8):1200-4.

44. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, Boppana SB. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *The Journal of pediatrics*. 2006;148(3):332-6.
45. Olbertz D, Voigt M, Straube S, Renz I, Steinbicker V, Pötzsch S, Briese V. Angeborene Fehlbildungen – eine systematische Kohortenstudie aus Mecklenburg-Vorpommern. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2010;214(06):243-8.
46. Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus – who, when, what-with and why to treat? *Journal of Infection*. 2017;74:S89-S94.
47. Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214(6):B5-b11.
48. Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2009;14(9):26-32.
49. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G. Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptional primary human cytomegalovirus infections. *The Journal of infectious diseases*. 2002;186(4):553-7.
50. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2006;35(2):216-20.
51. Lazzarotto T, Blazquez-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. *Frontiers in pediatrics*. 2020;8:13.
52. Jones CA. Congenital cytomegalovirus infection. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 2003;33(3):70-93.
53. 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;134(5):972-82.
54. 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. *The Journal of pediatrics*. 2016;172:110-5.e2.
55. Palma S, Roversi MF, Bettini M, Mazzoni S, Pietrosevoli P, Lucaccioni L, Berardi A, Genovese E. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection: an 11-year retrospective study based on laboratory database of a tertiary paediatric hospital. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2019;39(1):40-5.
56. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *The Journal of pediatrics*. 1999;135(1):60-4.
57. Nicloux M, Peterman L, Parodi M, Magny JF. Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2020.
58. Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: audiologic outcome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57 Suppl 4:S182-4.
59. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(9):1232-9.
60. 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. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2017;97:59-63.
 61. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(1):33-8.
 62. Jeon J, Victor M, Adler SP, Arwady A, Demmler G, Fowler K, Goldfarb J, Keyserling H, Massoudi M, Richards K, Staras SAS, Cannon MJ. Knowledge and awareness of congenital cytomegalovirus among women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2006;2006:80383-.
 63. Knowledge and practices of obstetricians and gynecologists regarding cytomegalovirus infection during pregnancy--United States, 2007. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2008;57(3):65-8.
 64. Siegel AM, Clinton CM, Post AL, Truong T, Pieper CF, Hughes BL. Assessing patient perceptions of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Journal of medical virology*. 2020.
 65. Nigro G, Adler SP. Cytomegalovirus infections during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23(2):123-8.
 66. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, Arossa A, Spinillo A, Klersy C, Ceccarelli M, Gerna G, Todros T. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine*. 2015;2(9):1205-10.
 67. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Chatelet 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. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2009;46 Suppl 4:S49-53.
 68. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;38:97-107.
 69. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, Sánchez PJ, Bernstein DI, Tolan RW, Novak Z, Chowdhury N, Britt WJ, Fowler KB. Saliva Polymerase-Chain-Reaction Assay for Cytomegalovirus Screening in Newborns. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(22):2111-8.
 70. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, Sanchez PJ, Bernstein DI, Tolan RW, Jr., Novak Z, Chowdhury N, Fowler KB, Boppana SB. Detection of congenital cytomegalovirus infection by real-time polymerase chain reaction analysis of saliva or urine specimens. *The Journal of infectious diseases*. 2014;210(9):1415-8.
 71. Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC public health*. 2005;5:70.
 72. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013;13(1):96.
 73. Hamprecht K, Kagan KO, Goelz R. Hyperimmune globulin to prevent congenital CMV infection. *The New England journal of medicine*. 2014;370(26):2543.

74. Lazzarotto T, Guerra B, Spezzacatena P, Varani S, Gabrielli L, Pradelli P, Rumpianesi F, Banzi C, Bovicelli L, Landini MP. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol.* 1998;36(12):3540-4.
75. 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 (London, England).* 2001;357(9255):513-8.
76. Dahouk SA, Autenrieth IB, Bartz H, Becker K, Beyer W, Braun RW, Brem S, Bugert JJ, Caspari G, Clarici A, Deplazes P, Doerr HW, Dörries K, Drosten C, Eis-Hübinger AM, Enders G, Fingerle V, Fleischer B, Frosch M, Funke G, Gärtner B, Geiss HK, Gerlich WH, Glück T, Gräser Y, Grunert HP, Grunow R, Günther S, Gürtler L, Haase G, Hagedorn HJ, Hammann R, Hamprecht K, Harmsen D, Heckler R, Heim A, Hlobil H, Höfer U, Hörauf A, Hof H, Jacobs E, Jahn G, Kähler K, Kalka-Moll WM, Kappe R, Kempf VAJ, Kimmig P, Kist M, Klenk HD, König B, König W, Kramme S, Krüger DH, Kühn J, Kunert U, Liebert UG, Löscher T, Lück C, Mack D, Maier M, Maiwald M, Mathis A, Matten J, Mauff G, Mehlhorn H, Meisel H, Mellmann A, Müller T, Müller-Lantzsch N, Mutters R, Neubauer H, Neumeister B, Nöckler K, Nothdurft HD, Oeding V, Oehme R, Peters G, Petry F, Pfster H, Prager R, Rabenau HF, Regnath T, Reinert RR, Reissbrodt R, Reiter-Owona I, Richter E, Rifelmann M, Rimek D, Rodlof AC, Roggendorf M, Roß RS, Rüchel R, Rüsck-Gerdes S, Salzberger B, Sauerbrei A, Schalasta G, Schaumann R, Schönberg A, Schoerner C, Schottelius J, Schubert S, Schulz S, Schwarz TF, Seifert H, Seitz HM, Siller W, Stackebrandt E, Stich A, Straube E, Streckert HJ, Süß J, Tammer I, Tannich E, Thies F, Tintelnot K, Tschäpe H, Vogel U, von Eicke H, von Poser-Klein C, Wagner-Wiening C, Walochnik J, Weig MS, Wendt C, Wieland U, Wilske B, von König W, Wutzler P, Yassin AF, Zeichhardt H, Zöller L. *Mikrobiologische Diagnostik.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2009. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-19462>.
77. 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. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2016;215(3):342.e1-9.
78. Davis LE, Tweed GV, Chin TD, Miller GL. Interuterine diagnosis of cytomegalovirus infection: viral recovery from amniocentesis fluid. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1971;109(8):1217-9.
79. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstetrics and gynecology.* 2000;95(6 Pt 1):881-8.
80. Enders M, Daiminger A, Exler S, Enders G. Amniocentesis for prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection: challenging the 21 weeks' threshold. *Prenatal diagnosis.* 2017;37(9):940-2.
81. Bodeus M, Hubinont C, Bernard P, Bouckaert A, Thomas K, Goubau P. Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection. *Prenatal diagnosis.* 1999;19(4):314-7.
82. Gouarin S, Palmer P, Cointe D, Rogez S, Vabret A, Rozenberg F, Denis F, Freymuth F, Lebon P, Grangeot-Keros L. Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* 2001;21(1):47-55.

83. Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, Lanari M, Bovicelli L, Nicolosi A, Landini MP. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183(2):476-82.
84. Hughes B. LB17. Randomized Trial to Prevent Congenital Cytomegalovirus (CMV). *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(Suppl 2):S1000-S1.
85. Rawlinson WD, Hamilton ST, van Zuylen WJ. Update on treatment of cytomegalovirus infection in pregnancy and of the newborn with congenital cytomegalovirus. *Current opinion in infectious diseases*. 2016;29(6):615-24.
86. Hamilton ST, van Zuylen W, Shand A, Scott GM, Naing Z, Hall B, Craig ME, Rawlinson WD. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Reviews in medical virology*. 2014;24(6):420-33.
87. Nigro G, Adler SP, Parruti G, Anceschi MM, Coclite E, Pezone I, Di Renzo GC. Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy--a case-control study of the outcome in children. *The Journal of infectious diseases*. 2012;205(2):215-27.
88. Cui X, Lee R, Adler SP, McVoy MA. Antibody inhibition of human cytomegalovirus spread in epithelial cell cultures. *Journal of virological methods*. 2013;192(1-2):44-50.
89. Andreoni KA, Wang X, Huong SM, Huang ES. Human CMV-IGIV (CytoGam) neutralizes human cytomegalovirus (HCMV) infectivity and prevents intracellular signal transduction after HCMV exposure. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2001;3 Suppl 2:25-30.
90. Thurmann PA, Sonnenburg-Chatzopoulos C, Lissner R. Pharmacokinetic characteristics and tolerability of a novel intravenous immunoglobulin preparation. *European journal of clinical pharmacology*. 1995;49(3):237-42.
91. Feldman B, Yinon Y, Tepperberg Oikawa M, Yoeli R, Schiff E, Lipitz S. Pregestational, periconceptual, and gestational primary maternal cytomegalovirus infection: prenatal diagnosis in 508 pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(4):342.e1-6.
92. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, Schneider K. Analysis of the neonatal collective in the Federal Republic of Germany 12th report: Presentation of detailed percentiles for the body measurement of newborns. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2006;66:956-70.
93. 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 a very recent primary cytomegalovirus infection in the first trimester treated with hyperimmunoglobulin: an observational study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2021.
94. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, Ayoubi JM, Grangeot Keros L, Benachi A. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenatal diagnosis*. 2013;33(8):751-8.
95. Nigro G, Capretti I, Manganello AM, Best AM, Adler SP. Primary maternal cytomegalovirus infections during pregnancy: association of CMV hyperimmune globulin with gestational age at birth and birth weight. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2015;28(2):168-71.

96. Chiaie LD, Neuberger P, Vochem M, Lihs A, Karck U, Enders M. No evidence of obstetrical adverse events after hyperimmune globulin application for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: experience from a single centre. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(6):1389-95.
97. Hui L, Wood G. Perinatal outcome after maternal primary cytomegalovirus infection in the first trimester: a practical update and counseling aid. *Prenatal diagnosis.* 2015;35(1):1-7.
98. Buxmann H, Stackelberg OM, Schlosser RL, Enders G, Gonser M, Meyer-Wittkopf M, Hamprecht K, Enders M. Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis. *J Perinat Med.* 2012;40(4):439-46.
99. Kagan KO, Sonek J, Hamprecht K. Antenatal treatment options for primary cytomegalovirus infections. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2018;30(6):355-60.
100. Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, Rivera LB, Bradford RD, Lakeman FD, Britt WJ. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *The Journal of pediatrics.* 2005;146(6):817-23.
101. Leruez-Ville M, Guilleminot T, Stirnemann J, Salomon LJ, Spaggiari E, Faure-Bardon V, Magny JF, Ville Y. Quantifying the burden of congenital CMV infection (cCMV) with long-term sequelae in subsequent pregnancies of women seronegative at their first pregnancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2019.
102. Gabrielli L, Bonasoni MP, Santini D, Piccirilli G, Chierighin A, Petrisli E, Dolcetti R, Guerra B, Piccioli M, Lanari M, Landini MP, Lazzarotto T. Congenital cytomegalovirus infection: patterns of fetal brain damage. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2012;18(10):E419-27.

Anhang

Fragebogen

Sehr geehrte Frau NAME,

wenn Sie mit der Studienteilnahme einverstanden sind, senden Sie uns bitte den **ausgefüllten** Fragebogen mit dem beiliegenden Umschlag zurück, sie brauchen diesen nicht zu frankieren.

Wenn Sie mit der Studienteilnahme nicht einverstanden sind, brauchen Sie nichts weiter zu unternehmen. Sie helfen uns allerdings, wenn Sie den unausgefüllten Fragebogen **trotzdem an uns zurücksenden**. Natürlich müssen auch Sie den Umschlag nicht frankieren.

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen.

Einige Informationen (Datumsangaben, Untersuchungsergebnisse) können Sie dem Mutterpass oder dem gelben Untersuchungsheft ihres Kindes entnehmen.

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Schwangerschaft, während der Sie in unserer Ambulanz wegen einer frischen CMV (Cytomegalovirus)-Infektion behandelt wurden.

- 1) Wie oft waren sie zum Zeitpunkt des Ambulanzbesuches schon schwanger?
Bitte zählen Sie die aktuelle Schwangerschaft mit: _____

- 2) Wie viele Kinder haben Sie schon geboren? _____

- 3) Sind bei Ihnen irgendwelche Erkrankungen bekannt (z.B. Diabetes, Herzerkrankungen, Allergien)?

 Nein
 Ja

Bitte erläutern Sie:

- 4) Warum wurde bei Ihnen auf CMV getestet?
- freiwillige Testung (IGeL-Leistung)
 - klinischer Verdacht mütterlicherseits (Sie selbst waren krank)
 - klinischer Verdacht beim ungeborenen Kind (im Ultraschall waren Auffälligkeiten bei Ihrem Kind zu sehen)
 - anderer Grund. Bitte erläutern Sie:
-

- 5) Kam es bei Ihnen während der Schwangerschaft zu anderen Komplikationen als der CMV-Infektion?
- Nein
 - Ja, z.B.
 - Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)
 - Präeklampsie
 - Eklampsie
 - Wachstumsverzögerung des Kindes
 - Andere, Bitte erläutern Sie:
-

- 6) Haben Sie in der Schwangerschaft außer Cytotect© irgendwelche Medikamente eingenommen?
- Nein
 - Ja

Bitte erläutern Sie:

- 7) Wurde bei Ihnen eine Fruchtwasseruntersuchung (Amniozentese) durchgeführt?
- Nein
 - Ja

Wenn Ja: Datum:

Ergebnis der Fruchtwasseruntersuchung

CMV-Nachweis negativ (KEIN CMV im Fruchtwasser)

CMV-Nachweis positiv

Wenn positiv: Viruslast im Fruchtwasser (Kopien/ml):

8) In welcher Schwangerschaftswoche (SSW) kam Ihr Kind auf die Welt?
_____vollendete SSW + _____Tage

Alternativ können Sie uns ihren errechneten Entbindungstermin und das Geburtsdatum des Kindes mitteilen und wir rechnen für Sie die Schwangerschaftswoche aus

Errechneter Entbindungstermin _____

Geburtsdatum des Kindes _____

9) Auf welchem Weg kam Ihr Kind auf die Welt?

vaginale Geburt ohne instrumentelle Hilfe

vaginale Geburt mit instrumenteller Hilfe

Saugglocke

Geburtszange

geplanter Kaiserschnitt

ungeplanter Kaiserschnitt nach Geburtsbeginn

10) Bitte tragen Sie folgende Werte aus dem Mutterpass oder dem U-Heft Ihres Kindes hier ein:

Geburtsgewicht Ihres Kindes _____g

Geburtskopfumfang Ihres Kindes _____cm

Geburtskörperlänge Ihres Kindes _____cm

Geburts-Nabelarterien-pH Ihres Kindes _____

APGAR: _____(1 Minute) / _____(5 Minuten) / _____(10 Minuten)

Geschlecht Ihres Kindes

- weiblich
 männlich

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Entwicklung Ihres Kindes nach der Geburt:

11) Gab es bei Ihrem Kind nach der Geburt irgendwelche Auffälligkeiten?

- Nein
 Ja

Bitte erläutern Sie:

12) Wurde bei Ihrem Kind nach der Geburt der Urin auf CMV getestet?

- Nein
 Ja

Wenn Ja, wie hoch war die Viruslast _____ Einheit _____

13) Wurde bei Ihrem Kind nach der Geburt Blut abgenommen?

- Nein
 Ja

Wenn „Ja“, tragen Sie bitte die folgenden Werte und die Einheiten, in denen das jeweilige Labor gemessen hat ein:

GOT (ASAT/AST): _____ Einheit _____

GPT (ALAT/ALT): _____ Einheit _____

Thrombozyten (PLC): _____ Einheit _____

Hämoglobin (Hb): _____ Einheit _____

CMV-Viruslast _____ Einheit _____

CMV-IgG: _____ Einheit _____

CMV-IgM: _____ Einheit _____

14) Wurde bei Ihrem Kind nach der Geburt ein Hörtest durchgeführt?

- Nein
 Ja

Wenn „Ja“, welcher Test (Routine-Hörscreening, TEOAE, BERA, Hirnstammaudiometrie, AABR) und wie war das Ergebnis?

Test _____ Ergebnis _____

Test _____ Ergebnis _____

15) Wurde bei Ihrem Kind nach der Geburt ein Ultraschall vom Kopf und/oder Bauch durchgeführt?

Nein

Ja

Wenn „Ja“, gab es Auffälligkeiten

Nein

Ja

Bitte erläutern Sie:

16) Wurde bei Ihrem Kind nach der Geburt eine Augenuntersuchung/Augenhintergrundspiegelung durchgeführt?

Ja

Nein

Wenn „Ja“, gab es Auffälligkeiten?

Nein

Ja

Bitte

erläutern

Sie:

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihr Kind allgemein:

16) Ist Ihr Kind angebunden an ein SPZ (Sozialpädiatrisches Zentrum)?

Nein

Ja

Wenn „Ja“, warum?

CMV-Infektion

peripartale Asphyxie (Sauerstoffmangel unter der Geburt)

Frühgeburtlichkeit

syndromale Erkrankung

anderer Grund, Bitte erläutern Sie:

17) Wie alt ist Ihr Kind heute? _____ Monate _____ Jahre

18)Hört Ihr Kind normal?

rechts: (ja) (nein)
links: (ja) (nein)

19)Sieht Ihr Kind normal?

Ja
 Nein

Bitte erläutern Sie:

Wir bitten Sie nun, die Informationen aus dem gelben Untersuchungsheft Ihres Kindes aufzuführen:

20) Bitte kreuzen Sie an, welche U-Untersuchungen bereits durchgeführt wurden und ob Ihr Kind irgendwelche Auffälligkeiten zeigte. Wenn Ja, dann erläutern Sie Bitte

U1

Auffälligkeiten Nein
 Ja

Bitte erläutern Sie:

U2

Auffälligkeiten Nein
 Ja

Bitte erläutern Sie:

U3

Auffälligkeiten Nein
 Ja

Bitte erläutern Sie:

U4

Auffälligkeiten Nein
 Ja

Bitte erläutern Sie:

() U5

Auffälligkeiten () Nein
 () Ja

Bitte erläutern Sie:

() U6

Auffälligkeiten () Nein
 () Ja

Bitte erläutern Sie:

() U7

Auffälligkeiten () Nein
 () Ja

Bitte erläutern Sie:

() U8

Auffälligkeiten () Nein
 () Ja

Bitte erläutern Sie:

() U9

Auffälligkeiten () Nein
 () Ja

Bitte erläutern Sie:

Dieser Teil bezieht sich nur auf die Kinder, die während der Schwangerschaft mit CMV infiziert wurden.

21) Wurde ihr Kind nach der Geburt wegen CMV behandelt?

() Nein

() Ja

Bitte erläutern Sie:

Wenn „Ja“,

welches Medikament hat Ihr Kind erhalten?

wie viele Tage hat Ihr Kind das Medikament erhalten

Gab es bei der CMV-Therapie Ihres Kindes Komplikationen?

Nein

Ja

Bitte erläutern Sie:

Danke für Ihre Mithilfe

Mit einer telefonischen Kontaktaufnahme bei Rückfragen bin ich einverstanden, bitte nutzen Sie dafür diese Telefonnummer: _____

Wir danken Ihnen sehr für Ihre Hilfe, das Wissen über therapeutische Infektionen bei CMV-Infektionen in der Schwangerschaft zu verbessern. Bitte schicken Sie den ausgefüllten Bogen mit dem beiliegenden frankierten Rückumschlag an die Adresse:

Frau Dr. med. V. Seidel
Klinik für Geburtsmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Vielen Dank für die Beantwortung unserer Fragen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Vera Seidel
Assistenzärztin

Dr. Jan-Peter Siedentopf
Oberarzt

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Max Niklas Jonathan Hackelöer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektive Datenanalyse zum fetalen und maternalen Schwangerschaftsausgang nach intrauteriner CMV-Transmissionsprophylaxe durch Hyperimmunglobuline“, “Retrospective analysis of fetal and maternal outcome after intrauterine CMV transmission prophylaxis by hyperimmunoglobulins“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Herr Max Niklas Jonathan Hackelöer hatte Anteile an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Max Hackelöer, Vera Seidel, Wolfgang Henrich, Jan-Peter Siedentopf. Hyperimmunglobuline zur intrauterinen CMV-Transmissionsprophylaxe bei CMV-Erstinfektion in der Schwangerschaft–erste Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018;78(10):P 373.

Beitrag im Einzelnen:

Es handelt sich um einen Posterbeitrag. Dieser wurde 2018 auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) in Berlin präsentiert und anschließend in der Zeitschrift „Geburtshilfe und Frauenheilkunde“ veröffentlicht. Herr Max Hackelöer hat die im o.g. Poster präsentierten Daten, welche in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt sind, im Rahmen der Erstellung der vorliegenden Dissertation zusammengetragen, ausgewertet und verwaltet. Dabei handelt es sich um eine Teilauswertung der dieser Dissertation zugrunde liegenden Daten. Herr Hackelöer war für die Erstellung aller Inhalte des Posters verantwortlich.

Publikation 2:

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;302(6):1353-9.

Beitrag im Einzelnen:

Herr Max Hackelöer hat die im o. g. Artikel ausgewerteten Daten im Rahmen der Doktorarbeit zusammengetragen und verwaltet. Dazu zählte die Recherche in den Patientinnenakten sowie die postalische und telefonische Kontaktaufnahme mit den ehemaligen Patientinnen. Herr Hackelöer hat die Daten aus den Patientinnenakten und Fragebögen zunächst in einer Excel-Tabelle gespeichert und anschließend mittels SPSS

ausgewertet. Als Zweitautor hat Herr Hackelöer an dem o. g. Artikel Manuskriptbearbeitungen und Ergänzungen durchgeführt. Die in den Tabellen 1, 2, und 3 des o. g. Artikels dargestellten Daten dienten auch in der vorliegenden Dissertation als Grundlage und waren das Ergebnis der beschriebenen Recherche und Auswertung der Fragebögen.

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikationsliste

Herr Max Niklas Jonathan Hackelöer

Stand: April 2021

Publikationen als Erstautor

1. Hackelöer M, Weichert A. Peripartale Überwachung: Intrapartum Ultrasound. Gynäkologische Praxis. 2020;47(01):33-46.
2. Hackelöer M, Seidel V, Henrich W, Siedentopf JP. Hyperimmunglobuline zur intrauterinen CMV-Transmissionsprophylaxe bei CMV-Erstinfektion in der Schwangerschaft – erste Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018;78(10):P 373.

Publikationen als Co-Autor

3. Seidel V, Hackelöer M, Rancourt RC, Henrich W, Siedentopf JP. Fetal and maternal outcome after hyperimmunglobulin administration for prevention of maternal–fetal transmission of cytomegalovirus during pregnancy: retrospective cohort analysis. Arch Gynecol Obstet. 2020;302(6):1353-9.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Henrich, Direktor der Klinik für Geburtsmedizin an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die Überlassung des Themas und die Betreuung bedanken.

Ein großer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Jan-Peter Siedentopf, Leiter der Ambulanz für Suchterkrankungen und Infektionen in der Schwangerschaft, für seinen Rat und seine Hilfe beim Erstellen des Studienkollektivs und somit für die „Grundsteinlegung“ dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Vera Seidel für ihre unermüdliche Geduld und Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit. Ohne ihre Ratschläge und Hilfe bei der Durchführung und Fertigstellung wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Abschließend möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern bedanken. Sie waren mir die wichtigste Stütze. Ohne ihre Hilfe wäre ich nicht an dem Punkt in meinem Leben, an dem ich mich heute glücklich schätzen kann zu sein. Sie sind und waren immer für mich da und dafür danke ich ihnen von ganzem Herzen.