

Aus der Universitätsfrauenklinik
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
und aus
dem Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt
an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Cytomegalievirus (CMV)-Primärinfektion und
kongenitale CMV (cCMV)-Infektion in Sachsen-Anhalt

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Hannah Dorothea Greye, geb. Rütten

aus Friedrichshafen

Magdeburg 2019

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Greye, Hannah Dorothea:

Cytomegalievirus (CMV)-Primärinfektion und kongenitale CMV (cCMV)-Infektion in Sachsen-Anhalt.
- 2019. – 60 Bl., 17 Abb., 19 Tab., 7 Anl.

Kurzreferat

Einleitung Die kongenitale Cytomegalievirus (CMV)-Infektion stellt weltweit die häufigste nicht-impfpräventive Infektionskrankheit während der Schwangerschaft dar. Es ist die Hauptursache aller nicht-genetischen sensorineuralen Hörstörungen (SNHL).

Methode Retrospektiv wurden insgesamt 8 verschiedene Datenquellen aus Sachsen-Anhalt im Zeitraum 01.01.2005-30.04.2018 ausgewertet, um die CMV-Seronegativitätsrate der Schwangeren, die CMV-IgG-Serokonversionsrate während der Schwangerschaft und die Prävalenz der CMV-Primärinfektion und der cCMV-Infektion zu bestimmen. Aus den vorhandenen Stichproben wurde zudem eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt im Hinblick auf signifikante Unterschiede in Geburtsparametern der infizierten Kinder und im Hinblick auf verschiedene Parameter der Mütter.

Ergebnisse Die Seronegativitätsrate der Schwangeren lagen bei den herangezogenen Quellen zwischen 46 % und 54 %. Die Serokonversionsrate während der Schwangerschaft war 0,38 %. Die tatsächliche Prävalenz der cCMV-Infektion lag nach Bewertung der über- und unterschätzten Quellen zwischen 0,23 % und 2,2 %. Die CMV-Primärinfektionsrate lag bei 1,42 %.

Schlussfolgerung Die Seronegativitätsrate lag im selben Bereich, der durch andere Studien in Deutschland ermittelt worden ist. Die tatsächliche Prävalenz der cCMV-Infektion lässt sich retrospektiv nicht sicher ermitteln. Durch die Auswertung der verschiedenen Quellen war eine Eingrenzung möglich.

Schlüsselwörter:

Kongenital, CMV, Primärinfektion, Serokonversion, Seroprävalenz, Seronegativität

Inhaltsverzeichnis

DOKUMENTATIONSBLATT	I
INHALTSVERZEICHNIS	II
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
TABELLENVERZEICHNIS	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VIII
1 EINFÜHRUNG.....	1
1.1 Infektionen in der Schwangerschaft	1
1.2 Das Cytomegalievirus	1
1.3 Kongenitale CMV-Infektion.....	2
1.3.1 Prävalenz und CMV-Seronegativität	2
1.3.2 Primär- und Sekundärinfektion	2
1.3.3 Übertragungswege und Infektionszeitpunkt	3
1.3.4 Präpartale Auffälligkeiten	4
1.3.5 Postpartale Symptome und Spätfolgen.....	5
1.3.6 Diagnostik	7
1.3.7 Prävention und Therapie.....	10
1.3.8 Kenntnis über cCMV-Infektion	12
1.4 Ziele der Arbeit	13
2 MATERIAL UND METHODEN	14
2.1 Deskriptive Statistik	14
2.1.1 CMV-Seronegativität.....	14
2.1.1.1 Betriebsarzt Kollektiv UKM	14
2.1.1.2 CMV-Screening.....	17
2.1.2 Prävalenz der cCMV-Infektion	18
2.1.2.1 Perinatalzentrum Level 1	18
2.1.2.2 Stichprobe des NHS Sachsen-Anhalt	19
2.1.2.3 SPZ Halle und Magdeburg.....	19
2.1.2.4 Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt	20
2.1.2.5 CMV-Serologien UFK.....	20
2.1.2.6 CMV-Screening.....	21
2.2 Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	22
2.2.1 Studienpopulation Fallgruppe	22
2.2.2 Studienpopulation Kontrollgruppe	23
2.2.3 Statistische Datenauswertung.....	25

2.3 Medizinisches Labor Schenk/Ansorge	27
2.3.1 Studienpopulation	27
2.3.2 CMV-Seroprävalenz und Inanspruchnahme der CMV-Testung als IGeL	28
2.3.3 CMV-Primärinfektionsrate	28
3 ERGEBNISSE.....	30
3.1 CMV-Seronegativität	30
3.1.1 Betriebsarzt Kollektiv UKM	30
3.1.2 CMV-Screening	30
3.2 Prävalenz der cCMV-Infektion.....	31
3.2.1 Perinatalzentrum Level 1	31
3.2.2 Stichprobe des NHS Sachsen-Anhalt	32
3.2.3 SPZ Halle und Magdeburg	33
3.2.4 Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt.....	34
3.2.5 CMV-Serologien UFK.....	36
3.2.6 CMV-Screening	37
3.3 Fall-Kontroll-Studie	38
3.4 Medizinisches Labor Schenk/Ansorge	44
3.4.1 Seronegativitätsrate und Inanspruchnahme der CMV-Testung als IGeL	44
3.4.2 CMV-Primärinfektionsrate	47
4 DISKUSSION.....	50
4.1 CMV-Seronegativität	50
4.2 Prävalenz der cCMV-Infektion.....	50
4.3 Fall-Kontroll-Studie	54
4.4 Medizinisches Labor Schenk/Ansorge	56
4.5 Fazit und Ausblick.....	58
5 ZUSAMMENFASSUNG	60
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	61
DANKSAGUNG.....	70
EHRENERKLÄRUNG.....	71
LEBENS LAUF.....	72

ANHANG	73
A1 Ethikvoten	73
A1.1 Ethikvotum Universitätsklinikum 2016.....	73
A1.2 Ethikvotum Universitätsklinikum 2018.....	75
A1.3 Ethikvotum Ärztekammer Sachsen-Anhalt 2018	77
A2 Poster 27. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin Dezember 01.-03.12.2015.....	79
A3 Best of the best – Vortrag: Kongress der MGFG in Erfurt 2016	80
A4 Suchmaske für die Evaluation der Fall-Kontroll-Gruppe.....	81
A5 Publikation in Archives of Gynecology and Obstetrics 2017	87

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Deutsch: Erworbenes Immundefektsyndrom)
Ak	Antikörper
APGAR	Vitalstatus 1,5 und 10 Minuten nach der Geburt (nach Virginia Apgar)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften
cCMV	Congenital CMV (Deutsch: Kongenitales CMV)
CMV	Cytomegalievirus
COI	Cut-off Index (Deutsch: Toleranzgrenze)
CRS	Congenital rubella syndrome (Deutsch: Kongenitales Röteln Syndrom)
dB	Dezibel
DNA	Desoxyribonucleic acid (Deutsch: Desoxyribonukleinsäure)
ECLIA	Elektrochemilumineszenz Immunoassay
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay (Deutsch: Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest)
FAS	Fetales Alkoholsyndrom
FBM	Fehlbildungsmonitoring
GA	Gestationsalter
gB	Glykoprotein B
GG	Geburtsgewicht
HHV	Humanes Herpesvirus
HIG	Hyperimmunglobulin
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HS	Hörstörung
HSV	Herpes Simplex Virus
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IU	International Unit
IUGR	Intrauterine Growth Retardation (Deutsch: Intrauterine Wachstumsretardierung)
i. v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
KU	Kopfumfang

LG	Lebendgeburten
LT	Lebenstag
LOQ	Limit of quantitation (Deutsch: Quantifizierungsgrenze)
NHS	Neugeborenen Hörscreening
PCR	Polymerase chain reaction (Deutsch: Polymerasekettenreaktion)
SD	Standard deviation (Deutsch: Standardabweichung)
SGA	Small for gestational age
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome (Deutsch: Plötzlicher Kindstod)
SNHL	Sensorineural hearing loss (Deutsch: Schallempfindungsschwerhörigkeit)
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
SSW	Schwangerschaftswoche
ST	Sachsen-Anhalt
TORCHL	Toxoplasmose, „Others“, Röteln, CMV, HSV/HIV, Listeriose
UFK	Universitätsfrauenklinik
UKM	Universitätsklinikum Magdeburg
U/ml	Units/ Milliliter
US	Ultraschall
VLBW	Very low birth weight (Deutsch: geringes Geburtsgewicht)
VZV	Varizella Zoster Virus
ZNS	Zentralnervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Referenzbereiche CMV-Mikrobiologie (Serologie, Urin- und Fruchtwasser-PCR).....	15
Tabelle 2	Übersicht der Studienpopulationen	16
Tabelle 3	Referenzbereiche für CMV-IgG und -IgM Klinische Chemie	17
Tabelle 4	Anzahl der ermittelten Parameter in Fall- und Kontrollgruppe.....	24
Tabelle 5	Referenzbereiche für CMV-IgG und -IgM Medizinisches Labor Schenk/Ansorge	29
Tabelle 6	Anteil CMV-seronegativer Mitarbeiterinnen am UKM: 01.01.2009-31.12.2014	30
Tabelle 7	CMV-Serologie Neonatologie UKM: 01.01.2007 - 31.12.2014	32
Tabelle 8	Hörstörungen im Alter bis zu drei Jahre, Geburtsjahrgänge 2011 und 2012	33
Tabelle 9	Fälle schwerer cCMV-Infektion mit Konsultation in den SPZs vom 01.01.2010 - 31.12.2014.....	34
Tabelle 10	Gemeldete CMV-Infektionen im FBM Sachsen-Anhalt: 01.01.2005-31.12.2014.....	34
Tabelle 11	Klinik der im Fehlbildungsmonitoring gemeldeten CMV-Fälle.....	35
Tabelle 12	Deskriptive Statistik: Alter der Mutter, GA, Geburtsgewicht, Länge und KU	39
Tabelle 13	Deskriptive Statistik: APGAR 1, APGAR 5, APGAR 10	42
Tabelle 14	Deskriptive Statistik: Vorherige Lebendgeburten, stationärer Aufenthalt ohne Geburt in Tagen	42
Tabelle 15	p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests bei KU des Kindes, Länge des Kindes, Alter der Mutter, GA, Geburtsgewicht des Kindes	43
Tabelle 16	p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests bei APGAR 1/5/10	43
Tabelle 17	p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests bei vorherigen Lebendgeburten und stationärem Aufenthalt ohne Geburt.....	44
Tabelle 18	Signifikanz im Chi-Quadrat-Test bei Fehlbildungen des Kindes, Entbindungsmodus und vorliegenden Risikoschwangerschaften	44
Tabelle 19	Anzahl der IgG-Testungen pro Abrechnungsziffer und jeweilige Rate der Primärinfektionen.....	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Symptomatik und Spätkomplikationen bei CMV-Primärinfektion [4, 8, 9, 20, 52, 53] ..6	
Abbildung 2	Symptome und Spätkomplikationen bei CMV-Sekundärinfektion [9, 20, 32, 53, 56]6	
Abbildung 3	Labordiagnostik bei Verdacht auf CMV-Infektion während der Schwangerschaft, modifiziert nach AWMF S2k-Leitlinie, Abb. C.II.8.1 [22]7	
Abbildung 4	Titerverlauf und IgG-Avidität bei CMV-Infektion modifiziert nach MoBiTec [64]9	
Abbildung 5	Kenntnis der befragten Frauen über ausgewählte angeborene Erkrankungen modifiziert nach Jeon et al, Abb. 1a, S.2 [1] 12	
Abbildung 6	Auswahl der Fall- und Kontrollgruppen 25	
Abbildung 7	Überblick über die Prävalenz der klinisch relevanten cCMV-Infektionen aus den verschiedenen Stichproben 31	
Abbildung 8	CMV-Serologien der UFK Magdeburg, Gesamtzahl der betreuten Schwangeren: n=8.650 37	
Abbildung 9	CMV-Screening UFK Magdeburg 38	
Abbildung 10	Boxplot-Darstellung des Gestationsalters (in SSW) in Fall- und Kontrollgruppe 40	
Abbildung 11	Boxplot-Darstellung des Geburtsgewichts (in g) in Fall- und Kontrollgruppe 40	
Abbildung 12	Boxplot-Darstellung der Geburtslänge (in cm) in Fall- und Kontrollgruppe 41	
Abbildung 13	Boxplot-Darstellung des Kopfumfangs (in cm) bei Geburt in der Fall- und Kontrollgruppe 41	
Abbildung 14	IgG-Testungen und %-Anteil der jeweiligen Abrechnungsziffern 45	
Abbildung 15	Ergebnisse der IgG-Testungen und der Kontrollen 46	
Abbildung 16	Ergebnisse der manuellen Suche und Eingrenzung der Primärinfektionen 48	
Abbildung 17	Darstellung der ermittelten und tatsächlichen Prävalenzen der cCMV-Infektion 58	

1 Einführung

1.1 Infektionen in der Schwangerschaft

Verschiedene Infektionen während der Schwangerschaft können eine teratogene Wirkung haben. Unter dem Akronym TORCHL sind die Infektionen zusammengefasst, die für Deutschland eine relevante Rolle spielen [1]. Die TORCHL-Infektionen umfassen:

T= Toxoplasmose

O= "Others": u. a. Lues, Parvovirus B19, Varizella Zoster Virus (VZV)

R= Röteln

C= CMV

H= Herpes Simplex Virus (HSV), Humanes Immundefizienz Virus (HIV)

L= Listeriose

Die Schwere der Symptomatik variiert in der TORCHL-Gruppe. Aber auch ein und dieselbe Infektion kann unterschiedlich starke Verlaufsformen haben: von einem asymptomatischen Bild bis hin zum intrauterinen Fruchttod. Viele der TORCHL-Infektionen sind durch wachsende Kenntnis in der Bevölkerung, durch Screening, Expositionsprophylaxe, Impfung oder eine verfügbare Therapie selten geworden [1]. Die weltweit häufigste angeborene Virusinfektion ist die CMV-Infektion [2]. Sie hat somit einen besonderen Stellenwert unter den TORCHL-Infektionen während der Schwangerschaft.

1.2 Das Cytomegalievirus

Das Cytomegalievirus gehört zu der Familie der humanen Herpesviren und wird auch HHV-5 genannt. Es gibt verschiedene Genotypen des CMV, wodurch es zu einer Reinfektion kommen kann. Das CMV ist latenzfähig, wodurch dessen Genom in der infizierten Zelle persistiert und es zu einer Reaktivierung kommen kann. Dies betrifft hauptsächlich Patienten mit einem geschwächten Immunsystem [3].

Die CMV-Infektion ist vor allem in der Transplantationsmedizin oder bei AIDS-Patienten zu finden und stellt als opportunistische Infektionskrankheit eine Gefahr dar [3–5]. Die CMV-Infektion manifestiert sich bei immungeschwächten Patienten unter anderem durch Pneumonie, Befall des Gastrointestinaltraktes mit Diarrhoe oder Enterokolitis, Hepatitis oder Enzephalitis [5].

Während der Fetalperiode spielt die CMV-Infektion eine große Rolle, da das Immunsystem des Fetus nicht ausgereift ist und sich das Virus ungestört replizieren kann [4].

Bei gesunden Menschen verläuft eine Infektion mit dem CMV gewöhnlich subklinisch [3].

1.3 Kongenitale CMV-Infektion

1.3.1 Prävalenz und CMV-Seronegativität

Weltweit ist die kongenitale CMV (cCMV) -Infektion die häufigste angeborene Virusinfektion, die nicht impfpräventiv ist [6]. Hierdurch wird die Bedeutung dieser Infektion innerhalb der TORCHL-Gruppe deutlich. Die Prävalenz der cCMV-Infektion variiert sehr stark in den einzelnen Ländern und regional innerhalb eines Landes. Meist kann die Prävalenz nur geschätzt werden, da kein Screening durchgeführt wird und somit die vielen asymptomatischen Fälle nicht detektiert werden können. Die Spanne der angegebenen Prävalenz ist weltweit sehr groß. Zwei große Meta-Analysen konnten zeigen, dass die Prävalenz der cCMV-Infektion weltweit bei 0,58 - 0,7 % liegt [7, 8]. Andere Studien zeigten sogar eine Prävalenz von bis zu 2,5 % [9]. In Deutschland wird die Prävalenz auf 0,2 - 0,5 % (2 - 5 pro 1.000 Lebendgeburten) geschätzt [4, 10].

Die Durchseuchungsrate mit dem CMV zeigt, ebenso wie auch die Prävalenz der cCMV-Infektion, geographische Unterschiede. CMV-Seropositivität bedeutet, dass anti-CMV IgG im Serum vorliegt. CMV-IgG-seropositive Menschen haben bereits eine CMV-Infektion durchgemacht und sind latent mit dem CMV infiziert. Die Seroprävalenz liegt, weltweit zwischen 40 % und 100 % [11, 12]. Sie hängt vom Alter, dem sozioökonomischen Status und der Ethnizität ab. Die CMV-Seroprävalenz ist niedriger bei höherem sozioökonomischen Status und steigt mit dem Alter an [11, 13–16]. In Deutschland liegt die CMV-Seroprävalenz bei Frauen im gebärfähigen Alter bei etwa 40 - 55 % [13, 14, 17–19].

Entscheidend für die Prävalenz der cCMV-Infektion, ist der Anteil der CMV-seronegativen Frauen im gebärfähigen Alter. Diese Frauen haben keine protektiven CMV-IgG-Antikörper, was zu einem erhöhten Risiko führt, an einer CMV-Primärinfektion während der Schwangerschaft zu erkranken. Eine geringe CMV-Seronegativitätsrate bedeutet eine niedrigere Rate der CMV-Primärinfektionen und somit eine niedrigere Rate der symptomatischen cCMV-Infektionen [20].

1.3.2 Primär- und Sekundärinfektion

Die CMV-Seronegativität während der Schwangerschaft ist daher ein Risikofaktor für die cCMV-Infektion. Studien konnten zeigen, dass bei 2 % aller Frauen eine CMV-Primärinfektion während der Schwangerschaft auftritt [21].

Verifizierte Daten aus Deutschland zur Serokonversionsrate während der Schwangerschaft liegen nicht vor. Sie wird in Deutschland auf 0,5 % geschätzt [22].

Die CMV-Primär- und Sekundärinfektion gehen mit einer unterschiedlichen Transmissionsrate einher. Die intrauterine Virustransmissionsrate ist bei Primärinfektion deutlich höher als bei einer Sekundärinfektion. Sie wird auf 30 - 50 % geschätzt [9, 23, 24].

Eine Sekundärinfektion kann durch eine Reaktivierung des CMV oder durch eine Reinfektion mit einem neuen CMV-Stamm erfolgen. Die Transmissionsrate ist hier deutlich geringer als bei einer CMV-Primärinfektion und liegt bei unter 2 % [9, 20]. Allerdings konnten diese Transmissionsraten durch Zahlen von infizierten Kindern aus CMV-Hochprävalenzländern (zum Beispiel Brasilien) relativiert werden und liegen vermutlich deutlich höher als bisher angenommen [25].

Die CMV-Primär- und -Sekundärinfektion während der Schwangerschaft unterscheiden sich in der Schwere der Erkrankung und der Häufigkeit von Spätkomplikationen der betroffenen Kinder [9].

Die meisten CMV-Primärinfektionen bei immunkompetenten Menschen verlaufen asymptomatisch. Die Angaben für symptomatisch verlaufende CMV-Primärinfektionen bei Schwangeren sind sehr unterschiedlich. Veröffentlichungen zeigen, dass zwischen 5 % und 21 % der Schwangeren eine klinische Symptomatik während der CMV-Primärinfektion aufweisen [26–28]. Die Symptome sind sehr unspezifisch und können sich in einem Mononukleose-ähnlichen Bild zeigen mit Myalgie, Fieber, Müdigkeit, sowie Lymphadenopathie [27, 29].

Die CMV-Reinfektionen während der Schwangerschaft verlaufen in der Regel asymptomatisch [29, 30].

1.3.3 Übertragungswege und Infektionszeitpunkt

Erwachsene können über verschiedene Transmissionswege infiziert werden. Das CMV wird in verschiedenen Körperflüssigkeiten ausgeschieden, wie zum Beispiel im Urin und Speichel. Die Infektion mit dem CMV kann bei Kontakt mit den Körperflüssigkeiten, durch Sexualverkehr oder parenteral durch Bluttransfusionen oder Organtransplantationen geschehen [31]. Hauptinfektionsquelle während der Schwangerschaft sind Kleinkinder im familiären oder beruflichen Umfeld, die CMV über Urin und Speichel ausscheiden [32].

Ebenso gibt es verschiedene Übertragungswege des CMV von der Mutter auf das Kind. Diese gehen mit unterschiedlich hohem Risiko einer klinischen Symptomatik und Spätkomplikationen für das Kind einher [33].

Das Virus kann transplazentar während der Schwangerschaft, während der Geburt durch CMV im Zervix- und Vaginalsekret oder postnatal über die Muttermilch übertragen werden [34].

Der häufigste Transmissionsweg ist die Übertragung des CMV durch die Muttermilch. Bei CMV-IgG-positiven Müttern, wird das Virus in bis zu 97 % der Fälle lokal in der Brustdrüse repliziert [35].

Gesunde und reife Kinder, die das CMV postnatal über die Muttermilch erwerben, sind nicht symptomatisch und entwickeln keine Spätkomplikationen. Gefährdet sind allerdings Kinder mit nicht ausgereiftem Immunsystem und Frühgeborene [36–38].

Da die postnatale CMV-Infektion bei gesunden Kindern gewöhnlich asymptomatisch und ohne Spätkomplikationen verläuft, ist die transplazentare Übertragung des CMV der bedeutendste Übertragungsweg. Hier ist das Risiko einer Virustransmission abhängig vom Infektionszeitpunkt der Mutter und abhängig davon, ob eine CMV-Primär- oder -Sekundärinfektion während der Schwangerschaft vorliegt.

Das Risiko einer intrauterinen Transmission bei CMV-Primärinfektion steigt mit zunehmender Schwangerschaftswoche [28, 39]. Die Wahrscheinlichkeit, dass das Kind an einer klinisch relevanten cCMV-Infektion leidet, sinkt jedoch mit der Dauer der Schwangerschaft und ist somit am höchsten im ersten Trimenon [28, 33].

1.3.4 Präpartale Auffälligkeiten

Jede intrauterine Virustransmission geht mit einer fetalen Infektion einher. Aber nicht jede fetale Infektion bedeutet eine symptomatische cCMV-Infektion zum Zeitpunkt der Geburt. Es wird zwischen der asymptomatischen cCMV-Infektion und einer symptomatischen cCMV-Affektion unterschieden [32].

Pränatal können die CMV-infizierten Kinder durch pathologische Ultraschallbefunde auffallen. Diese Befunde sind sehr variabel. Unter anderem können Mikrozephalie, IUGR, Hepatosplenomegalie, Aszites oder Hydrops fetalis, Ventrikulomegalie, intrakranielle Verkalkungen, Oligohydramnion oder ein hyperechogener Darm auffallen [6, 29, 40]. Sie sind Ausdruck einer lang bestehenden Infektion des Fetus. Diese Auffälligkeiten sind aber nicht spezifisch für eine CMV-Infektion [32, 41].

Die angegebenen Häufigkeiten für pränatale Auffälligkeiten in der Sonographie variieren stark. Bei den Schwangeren mit einer gesicherten CMV-Primärinfektion während der Schwangerschaft, konnten nur in 8,5 % der Fälle suspekten Ultraschallbefunde gefunden werden [40]. Retrospektive und prospektive Studien zeigten, dass bei 15 % bis 37 % der Feten von primär infizierten Schwangeren, sonographische Auffälligkeiten vorliegen [41].

Die Sensitivität der sonographischen Diagnostik einer cCMV-Infektion ist somit sehr gering, da nur wenige der postnatal symptomatischen Kinder diese Auffälligkeiten aufweisen. Hinzu kommt, dass die meisten mit cCMV infizierten Kinder asymptomatisch sind [42].

1.3.5 Postpartale Symptome und Spätfolgen

Die Häufigkeit einer klinischen Symptomatik zum Zeitpunkt der Geburt und die Häufigkeit von Spätkomplikationen sind davon abhängig, ob während der Schwangerschaft eine CMV-Primär- oder -Sekundärinfektion stattgefunden hat. Eine schwere klinische Symptomatik zum Zeitpunkt der Geburt findet man fast ausschließlich nach einer CMV-Primärinfektion im ersten Trimenon [32].

Einzelne Fallberichte zeigen jedoch, dass schwere cCMV-Infektionen auch bei präkonzeptionell bestehenden CMV-Antikörpern möglich sind [43–47].

Bei pränatal festgestellten unspezifischen extrazerebralen Symptomen muss nicht zwangsläufig eine klinische Symptomatik bei Geburt bestehen, weil sie intrauterin ausheilen kann. Sind hingegen pränatal schwere ZNS-Manifestationen sichtbar, muss davon ausgegangen werden, dass postnatale Entwicklungsstörungen vorhanden sind [32].

Bis zu 15 % der Kinder von Frauen mit einer CMV-Primärinfektion während der Schwangerschaft, haben eine cCMV-Infektion, die zum Geburtszeitpunkt symptomatisch ist [9]. Die symptomatischen Kinder können ein breites Spektrum an Symptomen aufweisen. Klinische Merkmale können unter anderem sein: SGA, Mikrozephalus, periventrikuläre Verkalkungen, Chorioretinitis, Petechien und SNHL. Es gibt auch assoziierte Veränderungen in Laborparametern wie zum Beispiel eine Thrombozytopenie oder Anämie [42, 48–51]. Bis zu 95 % dieser symptomatisch infizierten Kinder entwickeln Spätkomplikationen (Abbildung 1) [52].

85 % bis 90 % der Kinder primär CMV-infizierter Mütter kommen asymptomatisch zur Welt [4]. Sie sind zum Zeitpunkt der Geburt klinisch völlig unauffällig. Aber auch diese zunächst asymptomatischen Kinder können Spätkomplikationen entwickeln. Etwa 7 - 15 % der asymptomatischen Kinder entwickeln Spätkomplikationen [8, 20, 53]. Sie leiden am häufigsten unter einer SNHL, die in den ersten Lebensjahren auftritt und progredient sein kann [7, 54]. Andere Spätkomplikationen einer cCMV-Infektion können sein: mentale Retardierung, psychomotorische Defizite, Krämpfe, Chorioretinitis [4, 42]. In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass etwa 10 % der Kinder mit einer infantilen Zerebralparese an einer cCMV-Infektion erkrankt waren [55].

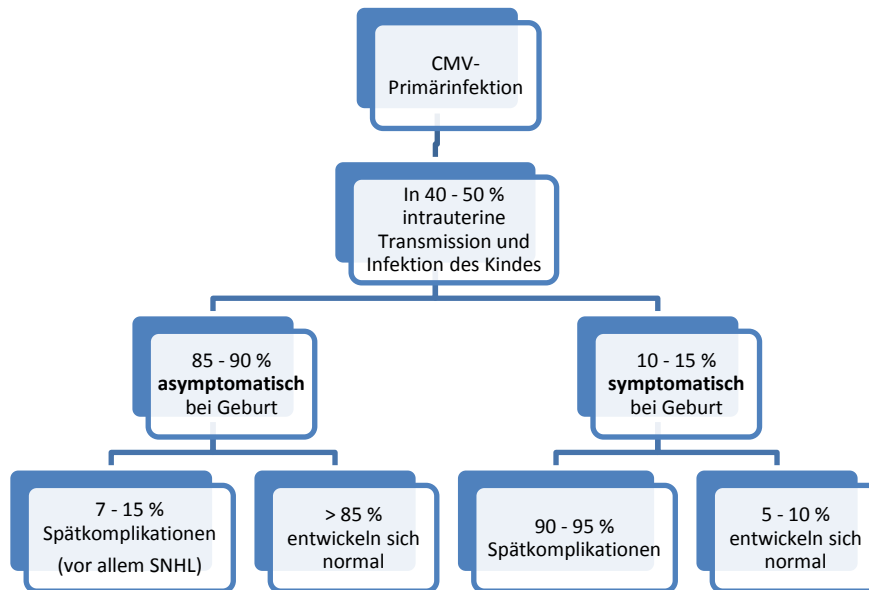


Abbildung 1 Symptomatik und Spät komplikationen bei CMV-Primärinfektion [4, 8, 9, 20, 52, 53]
(CMV: Cytomegalievirus; SNHL: Sensorineural hearing loss)

Obwohl nur < 1 % der Kinder nach einer Sekundärinfektion während der Schwangerschaft symptomatisch zur Welt kommen, entwickeln jedoch bis zu 10 % aller Kinder nach einer mütterlichen CMV-Sekundärinfektion Spät komplikationen (Abbildung 2) [32, 53, 56].

Studien aus CMV-Hochprävalenzländern zeigten, dass die Sekundärinfektionen während der Schwangerschaft bedeutender sind als bisher angenommen wurde und sind somit nicht zu unterschätzen [57, 58].

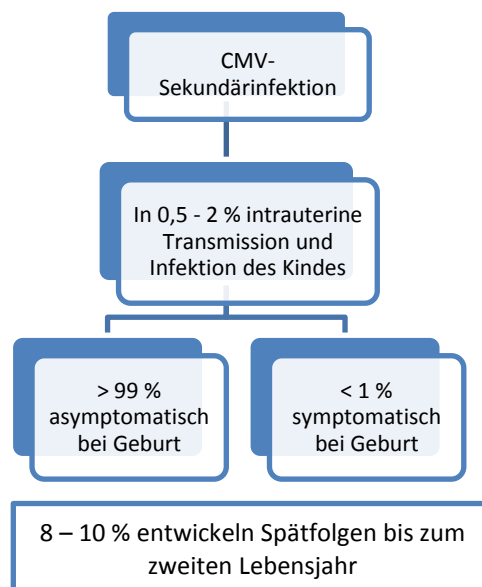


Abbildung 2 Symptome und Spät komplikationen bei CMV-Sekundärinfektion [9, 20, 32, 53, 56]
(CMV: Cytomegalievirus)

1.3.6 Diagnostik

Abbildung 3 zeigt einen Überblick über den diagnostischen Algorithmus der CMV-Infektion während der Schwangerschaft.

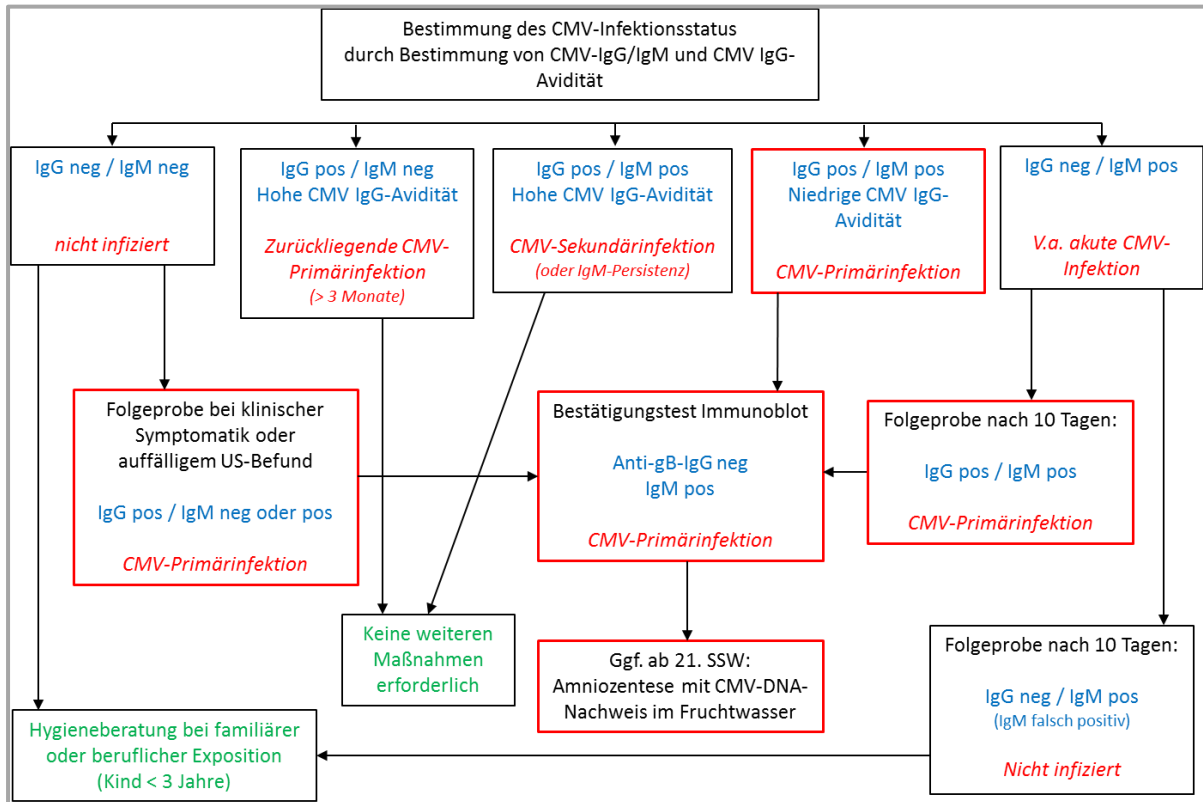


Abbildung 3 Labordiagnostik bei Verdacht auf CMV-Infektion während der Schwangerschaft, modifiziert nach AWMF S2k-Leitlinie, Abb. C.II.8.1 [22]

(Blaue Schrift: Ergebniskonstellation; Rote Schrift: Befundinterpretation; Grüne Schrift: Maßnahmen; Rote Umrandung: Weitere Abklärung erforderlich;
 CMV: Cytomegalievirus; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; neg: negativ; pos: positiv; SSW: Schwangerschaftswoche; DNA: Desoxyribonucleic acid)

Aufgeführt sind mögliche Befundkonstellationen und ihre Interpretation, sowie weitere erforderliche diagnostische Maßnahmen. Findet zu Beginn der Schwangerschaft die Abklärung des CMV-Serostatus statt, erfolgt dies in der Regel nur durch die Bestimmung des anti-CMV IgG [22].

Antikörperdiagnostik

Ausschluss oder Nachweis einer CMV-Infektion erfolgt durch die Antikörperdiagnostik. Routinemäßig erfolgt dies über einen ELISA. Der Nachweis von anti-CMV IgM ist ein Hinweis, aber kein Beweis für eine CMV-Primär- oder -Sekundärinfektion. Nachteil der Antikörperdiagnostik ist, dass die IgM-Produktion erst mit einiger Latenz anläuft und die Labordiagnostik somit erst einige Tage nach der Infektion erfolgen kann [5].

Der IgM-Nachweis ist nicht ausreichend für eine Differenzierung oder Bestätigung einer CMV-Infektion, denn es können auch falsch-positive Ergebnisse des IgM-Nachweises vorliegen [53]. Ebenso kann das anti-CMV IgM durch unspezifische Reaktivität bei anderen Virusinfektionen wie z. B. des Epstein-Barr-Virus nachgewiesen werden. Ein weiteres Problem stellt die Diagnostik bei intrauterin infizierten Neugeborenen dar. Der CMV-IgM-Nachweis gelingt in nur 50 % der infizierten Kinder [5].

Virusnachweis

Der Virusnachweis erfolgt über PCR. Hierdurch kann DNA des CMV nachgewiesen und die Viruslast im Blutplasma bestimmt werden. Der quantitative Nachweis der CMV-DNA ermöglicht eine Früh- und Verlaufsdagnostik. Die pränatale Diagnostik der CMV-Infektion kann ebenfalls durch eine PCR aus der Amnionflüssigkeit erfolgen [5]. Innerhalb der ersten zwei bis drei Wochen postnatal, kann eine cCMV-Infektion durch den Virus-Nachweis im Urin oder Speichel des Neugeborenen nachgewiesen werden. Danach ist die cCMV-Infektion nicht mehr von einer post- oder perinatal erworbenen Infektion zu unterscheiden [26].

Amniozentese

Da die Sonographie in der pränatalen Diagnostik einer CMV-Infektion nicht zuverlässig ist und da viele der Kinder asymptomatisch sind, hat die Amniozentese mit Nachweis des CMV im Fruchtwasser einen hohen Stellenwert in der pränatalen Diagnostik. Nur so kann eine intrauterine Virustransmission ausgeschlossen werden [32].

Die Amniozentese sollte mindestens 6 Wochen nach maternaler Infektion oder bei auffälligen sonographischen Befunden und nach der 21. SSW erfolgen [32, 53]. Eine prospektive Studie konnte zeigen, dass die Spezifität für eine negative CMV-PCR aus dem Fruchtwasser bei bis zu 100 % liegt [59].

Differenzierung Primär- und Sekundärinfektion

Die Titer der CMV-Antikörper ermöglichen nicht immer eine klare Differenzierung zwischen Primär- und Sekundärinfektion (Abbildung 4).

Eine CMV-Primärinfektion kann nur eindeutig diagnostiziert werden, wenn eine Serokonversion während der Schwangerschaft bewiesen ist. Liegt keine vorausgegangene CMV-Serologie vor, können Verlaufskontrollen einen Hinweis auf eine Primärinfektion geben, wenn hohe IgM-Titer bei gleichzeitigem Anstieg des IgG-Titers um das Vierfache vorliegen [29].

Zum Nachweis einer Primärinfektion dient auch der Immunoblot. Hier kann der Nachweis erfolgen, dass keine CMV Glykoprotein B Antikörper vorliegen. In Kombination mit einer niedrigen

IgG-Avidität und/oder positiven anti-CMV IgM, spricht das Ergebnis für eine CMV-Primärinfektion [22].

Zur weiteren Differenzierung zwischen Primär- und Sekundärinfektion sollte die IgG-Aviditätstestung erfolgen [53]. Der Cut-off Index (COI) für geringe und hohe IgG-Avidität ist je nach Untersuchungsverfahren verschieden. Üblicherweise liegt der COI für geringe Avidität bei $< 35 - 50 \%$ und der COI für hohe Avidität bei $> 50 - 65 \%$. Je nach Verfahren, kann zusätzlich zu den COIs für hohe und niedrige Avidität auch noch die moderate IgG-Avidität angegeben werden [60]. Die Analysen der IgG-Avidität sind nicht standardisiert und variieren in Spezifität und Sensitivität stark. Innerhalb der ersten drei Monate nach Primärinfektion ist die IgG-Avidität gering (Abbildung 4) [61]. Eine geringe IgG-Avidität spricht somit in Kombination mit positivem CMV-IgM für eine Primärinfektion in den vergangenen drei Monaten [53]. Eine Avidität $> 65\%$ und ein positives IgM im ersten Trimenon schließt somit eine CMV-Primärinfektion während der Schwangerschaft aus [62]. Eine prospektive Studie zeigte, dass die hoch aviden IgG-Antikörper in Abhängigkeit des verwendeten Assays schon drei bis vier Monate nach der CMV-Primärinfektion gebildet werden [63]. Ohne Verlaufskontrollen und Aviditätstestung ist eine eindeutige Diagnose der CMV-Primärinfektion nicht möglich.

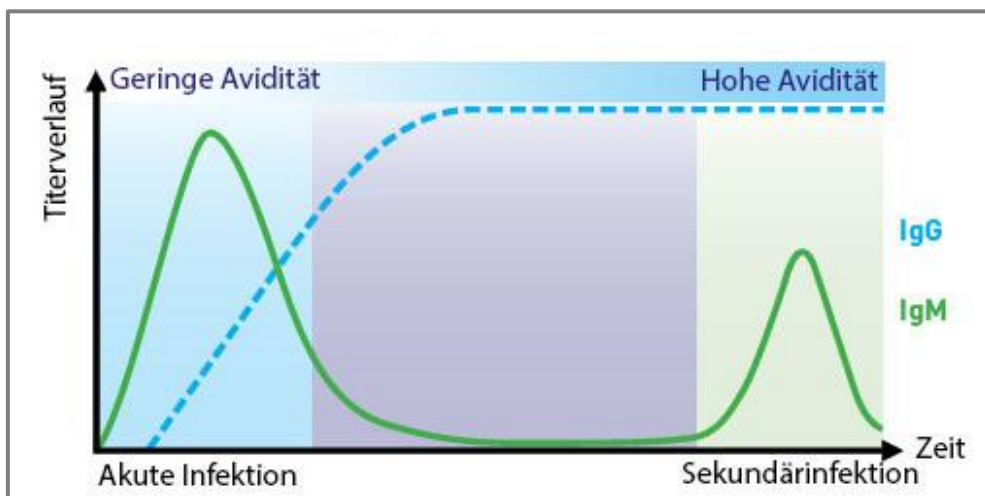


Abbildung 4 Titerverlauf und IgG-Avidität bei CMV-Infektion modifiziert nach MoBiTec [64]
(CMV: Cytomegalievirus; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M)

1.3.7 Prävention und Therapie

Prävention

Es gibt derzeit keine Impfung, die eine CMV-Infektion während der Schwangerschaft verhindern kann [65–67]. In den USA wurde die Entwicklung einer CMV-Impfung vom Institute of Medicine bereits zu den wichtigsten Entwicklungen der Impfungen im 21. Jahrhundert erklärt [68].

Die hygienischen Maßnahmen zur Vermeidung der maternalen Infektion während der Schwangerschaft stellen derzeit die einzige Möglichkeit zur Prävention dar. Eine kontrollierte prospektive Studie konnte zeigen, dass eine ausführliche Hygieneberatung und Aufklärung über Transmissionswege und präventive Möglichkeiten die Serokonversionsrate während der Schwangerschaft senkt [69]. Bis eine CMV-Impfung zur Verfügung steht, ist die Aufklärung der Schwangeren eine geeignete Maßnahme, um das Risiko einer cCMV-Infektion zu senken [69].

Bisherige Studien zu einer CMV-Impfung zeigten nicht die gewünschte Effizienz [70]. In einer Phase II, Placebo-kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie lag die Wirksamkeit der Impfung für eine CMV-Primärinfektion bei 50 % [71]. Allerdings konnte eine Studie aus Frankreich andere Ergebnisse darlegen in Bezug auf den Kostenfaktor einer CMV-Infektion. In einer großen Studienpopulation wurde festgestellt, dass eine routinemäßige Impfung die effektivste Möglichkeit zur Vermeidung einer Serokonversion ist. Am kosteneffektivsten ist demnach ein routinemäßiges Screening der Schwangeren in Verbindung mit einer Impfung der CMV-seronegativen Frauen [72]. In den Hochprävalenzländern resultieren die meisten cCMV-Fälle aus einer Sekundärinfektion während der Schwangerschaft [57, 58]. Diese Sekundärinfektionen müssen auch vermieden werden, um die Zahl der cCMV-infizierten Kinder zu senken. Eine wirksame Impfung um die cCMV-Infektionen zu verhindern, muss somit die CMV-Primär- und Sekundärinfektion während der Schwangerschaft umfassen [70, 73]. Es wird laufend an Studien zur CMV-Impfung gearbeitet [74].

Behandlung während der Schwangerschaft

Kann eine CMV-Infektion durch präventive Maßnahmen in der Schwangerschaft nicht verhindert werden, ist der nächste Schritt, die intrauterine Virustransmission zu verhindern. Dies ist durch die Gabe von CMV-Hyperimmunglobulinen (HIG) möglich. Die HIG-Gabe zur Verhinderung der intrauterinen Transmission setzt voraus, dass der schmale Zeitraum zwischen maternaler Infektion und fetaler Infektion detektiert wird. Die Schwierigkeit der HIG-Gabe zur Verhinderung der Transmission liegt darin, dass die maternale Infektion in der Regel klinisch inapparent verläuft. Sind schon fetale Anomalien sonographisch erkennbar, hat die Transmission bereits stattgefunden. Somit kann der Zeitraum zwischen maternaler und fetaler Infektion nur durch enge serologische Kontrollen erfasst werden.

Prospektive Beobachtungsstudien konnten eine signifikante Reduktion der Virustransmission und eine Reduktion der Schwere der Symptomatik durch HIG-Gabe zeigen [75–78]. In der prospektiven Studie von Kagan et al. konnte gezeigt werden, dass die HIG-Gabe vor der 20. SSW bei einer CMV-Primärinfektion die intrauterine Transmission signifikant senkt. Die durchgeführten Amniozentesen um die 20. SSW zeigten eine Senkung der Transmissionsrate von 34 % in der Kontrollgruppe auf 2,5 % in der Therapiegruppe [78].

Hat die intrauterine Transmission schon stattgefunden, kann die HIG-Therapie trotzdem noch erfolgen. Das Ziel ist dann die Linderung oder Vermeidung der CMV-induzierten Symptomatik der Kinder. Dazu wurden bisher nur wenige Studien durchgeführt. Nigro et al. zeigten in einer prospektiven Studie, dass nach HIG-Therapie wesentlich weniger Kinder unter einer klinisch relevanten cCMV-Infektion zum Zeitpunkt der Geburt und bis zum Alter von zwei Jahren leiden [75]. Sowohl in der Therapie- als auch in der Kontrollgruppe konnte CMV im Fruchtwasser nachgewiesen werden. In der Therapiegruppe wurden 31 Frauen behandelt. Es kam nur ein Kind (3 %) mit klinisch relevanter cCMV-Infektion zur Welt. In der Kontrollgruppe waren es sieben von 14 (50 %) Kindern, die bei Geburt oder im Alter von zwei Jahren an einer klinisch relevanten cCMV-Infektion litten [75]. Eine andere prospektive Studie zeigte eine Reduktion der klinisch relevanten cCMV-Infektionen von 43 % in der Kontrollgruppe auf 13 % in der Behandlungsgruppe [77]. Da die Immunglobuline erst nach der 26. SSW in ausreichender Menge über die Plazenta zum fetalen Kreislauf gelangen, sollte die HIG-Applikation in die Nabelschnur erfolgen [32].

Eine weitere Möglichkeit zur pränatalen Behandlung ist die Gabe von Valaciclovir. Die Datenlage zu diesem Therapieansatz ist sehr gering. In einer Studie wurden 43 Schwangere mit infizierten Feten mit Valaciclovir behandelt. Es gab allerdings keine Placebogruppe und Ausschlusskriterium waren multiple zerebrale Auffälligkeiten oder Feten ohne sonographische Auffälligkeiten. 78 % der Kinder waren zum Zeitpunkt der Geburt und zwölf Monate danach asymptomatisch [79]. Ohne Vergleichsgruppe und durch die gewählten Ausschlusskriterien ist der Nutzen der pränatalen Valaciclovirgabe fraglich.

Postpartale Behandlung

Ob eine postpartale Behandlung in Frage kommt, hängt von der klinischen Symptomatik zum Zeitpunkt der Geburt ab. Experten sind sich einig, dass symptomatisch infizierte Kinder zum Zeitpunkt der Geburt von einer antiviralen Therapie profitieren [80]. Asymptomatische Neugeborene sollten keine Therapie erhalten [80].

Zur postpartalen Behandlung einer cCMV-Infektion werden Ganciclovir (i. v.) und Valganciclovir (oral) eingesetzt. Klinische Studien konnten einen Nutzen dieser Medikation im Hinblick auf die

Hörstörung und neurologische Entwicklung zeigen, wenn die Behandlung symptomatischer Neugeborener in den ersten 30 Lebenstagen erfolgt [51, 81–84].

Diese antivirale Therapie zeigte in Studien Nebenwirkungen wie zum Beispiel eine Neutropenie oder Hepatotoxizität [85–87].

1.3.8 Kenntnis über cCMV-Infektion

Um die Präventionsmaßnahmen erfolgreich durchzuführen, müssen Kenntnisse und Risikobewusstsein der Schwangeren über die cCMV-Infektion vorhanden sein. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass nur jede vierte bis fünfte Frau über einen ausreichenden Kenntnisstand verfügt.

In einer Onlineumfrage über verschiedene Erkrankungen, die Kinder betreffen, sagten 75 % der Befragten aus, dass ihnen die cCMV-Infektion nicht sehr geläufig sei [88].

Eine andere Umfrage zeigte, dass nur 22 % der Frauen von CMV gehört haben. Auch diese Frauen hatten wenig spezifische Kenntnis über CMV. Im Vergleich zu anderen angeborenen Erkrankungen wie zum Beispiel Trisomie 21 oder Spina bifida, weist CMV den geringsten Bekanntheitsgrad bei Schwangeren auf (Abbildung 5) [89]. In einer Umfrage gaben 75 % der Befragten an, etwas von Toxoplasmose gehört zu haben. Allerdings war nur 12,5 % der Befragten CMV ein Begriff [90].

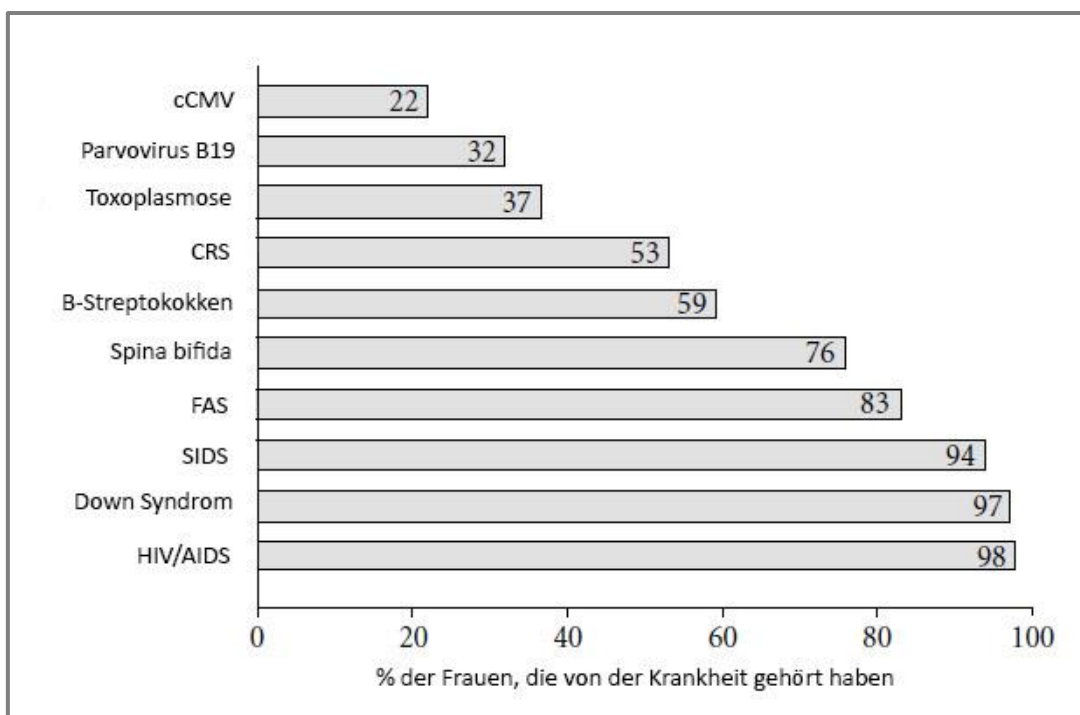


Abbildung 5 Kenntnis der befragten Frauen über ausgewählte angeborene Erkrankungen modifiziert nach Jeon et al, Abb. 1a, S.2 [1]

(cCMV: kongenitale CMV; CMV: Cytomegalievirus; CRS: Kongenitales Röteln Syndrom; FAS: Fetales Alkoholsyndrom; SIDS: Sudden Infant Death Syndrome =Plötzlicher Kindstod; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome)

1.4 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit war die retrospektive Auswertung von Patientendaten aus verschiedenen Stichproben in Sachsen-Anhalt zur Untersuchung folgender Aspekte der cCMV-Infektion und CMV-Primärinfektion während der Schwangerschaft.

Ziel dieser Arbeit war die Beantwortung folgender Fragestellungen:

- 1) Wie hoch ist die CMV-Seronegativitätsrate der Frauen im gebärfähigen Alter als Risikofaktor einer cCMV-Infektion?
- 2) Wie hoch ist die Prävalenz der klinisch relevanten cCMV-Infektion in Sachsen-Anhalt?
- 3) Wie hoch ist die Serokonversionsrate CMV-seronegativer Frauen und die Rate an CMV-Primärinfektionen während der Schwangerschaft?
- 4) Wie viele Frauen nehmen in Deutschland die CMV-Testung als IGeL in Anspruch?

Der zweite Teil der Arbeit war eine gesonderte Fall-Kontroll-Studie mit Kindern von CMV-infizierten Müttern aus den Stichproben der Universitätsfrauenklinik Magdeburg. Ziel der Fall-Kontroll-Studie war die Beantwortung folgender Fragestellung:

Gibt es postnatal signifikante Unterschiede bei bestimmten Geburtsparametern der Neugeborenen von Frauen mit einer CMV-Infektion während der Schwangerschaft und von Frauen ohne CMV-Infektion während der Schwangerschaft? Gibt es signifikante Unterschiede bei Risikofaktoren einer CMV-Infektion bei den infizierten Müttern und nichtinfizierten Frauen?

2 Material und Methoden

2.1 Deskriptive Statistik

Für die retrospektive Arbeit wurde die Capture-Recapture-Methode angewendet. Die Besonderheit dieser retrospektiven Analyse ist, dass sieben verschiedene Datenquellen aus Sachsen-Anhalt genutzt wurden (zur Übersicht siehe Tabelle 2). So war es möglich, die CMV-Seronegativitätsrate und die Prävalenz der cCMV-Infektion aus verschiedenen Stichproben zu bestimmen. Zwei Datenquellen ermöglichten die Bestimmung der CMV-Seronegativitätsrate der Frauen im gebärfähigen Alter. Mit den Daten aus sechs Quellen konnte die Prävalenz der cCMV-Infektion in Sachsen-Anhalt hochgerechnet werden. Für die Prävalenzen der einzelnen Stichproben wurde jeweils das 95 % ige Konfidenzintervall mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics 24 berechnet. Im Folgenden werden die sieben Datenquellen beschrieben. Die Daten wurden pseudonymisiert von den Abteilungen/Bereichen bereitgestellt.

2.1.1 CMV-Seronegativität

Definition CMV-Seronegativität:

Als CMV-seronegativ wurden alle Frauen bezeichnet, die in der CMV-Serologie kein reaktives anti-CMV IgM und anti-CMV IgG hatten. Genauere Angaben zu den jeweiligen Referenzbereichen der Mikrobiologie und der Klinischen Chemie werden in den Unterpunkten 2.1.1.1 und 2.1.1.2 aufgeführt.

2.1.1.1 Betriebsarztkollektiv UKM

Insgesamt wurden 388 Mitarbeiterinnen am UKM zwischen dem 01.01.2009 und dem 31.12.2014 auf CMV getestet. In diesem Zeitraum waren durchschnittlich 2998 Mitarbeiterinnen pro Jahr im UKM beschäftigt. Im Schnitt wurden 57 CMV-Serologien pro Jahr durchgeführt. Das entspricht etwa 2 % der Mitarbeiterinnen, die pro Jahr schwanger geworden sind. Die getesteten Frauen waren alle zwischen 18 und 49 Jahre alt.

Einschlusskriterien:

- Beschäftigung am UKM zwischen dem 01.01.2009 und dem 31.12.2014
- CMV-Serologie beim Betriebsarzt zwischen dem 01.01.2009 und dem 31.12.2014
- 18 bis 49 Jahre alt

Ausschlusskriterien:

- zwischen dem 01.01.2009 und dem 31.12.2014 nicht am UKM beschäftigt
- CMV-Serologie beim Betriebsarzt vor dem 01.01.2009 und nach dem 31.12.2014
- < 18 Jahre und > 49 Jahre alt

Die Serologien des Betriebsarztes wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie am UKM untersucht. Die Laboruntersuchung auf CMV-Antikörper erfolgte durch das Enzymimmunoassay Enzygnost BEP III System (Siemens; Eschborn, Deutschland). Die Referenzbereiche der Mikrobiologie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1 Referenzbereiche CMV-Mikrobiologie (Serologie, Urin- und Fruchtwasser-PCR)

Serologie (ELISA)	IgM	
	Nicht reaktiv	< 0,9 COI
	Grenzwertig	≥ 0,9 - < 1,1 COI
	Reaktiv	≥ 1,1 COI
	IgG	
	Nicht reaktiv	< 0,9 COI
Grenzwertig	≥ 0,9 - < 1,1 COI	
Reaktiv	≥ 1,1 COI	
Urin-PCR	LOQ	≥ 159 IU/ml
Fruchtwasser-PCR	LOQ	≥ 159 IU/ml

(ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; COI: Cut-off Index; PCR: Polymerase chain reaction; LOQ: Limit of quantitation; IU: International Unit; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M)

Tabelle 2 Übersicht der Studienpopulationen

Quelle	Getestet auf:	Zeitraum	Grundgesamtheit	Getestete	Ergebnis	%
Betriebsarzt	CMV-Seronegativität	01.01.2009-31.12.2014	2998 Mitarbeiterinnen/Jahr (Gesamt: 17.989)	57/Jahr Insgesamt: 388	202 seronegativ	52,1 %
CMV-Screening UFK	CMV-Seronegativität	01.01.2014-31.12.2015	456 aufgenommene Schwangere (< 34. SSW)	456 gescreente	211 seronegativ	46,3 %
Neonatalogie	CMV-IgM und CMV-IgG CMV-PCR Urin	01.01.2007-31.12.2014	68.973 Lebendgeburten in ST (1.869 aufgenommene Neugeborene)	810	16 cCMV-Fälle	0,023 % aller Lebendgeburten (0,86 % der behandelten Kinder)
NHS	Angeborene Hörstörungen und im Alter von drei Jahren	01.01.2011-31.12.2012	33.725 Lebendgeburten in ST	33.365 (99 % der Lebendgeburten)	122 mit Hörstörung, davon 15 mit SNHL und positiver Infektionsanamnese	0,04 % aller Lebendgeburten
SPZ Halle und Magdeburg	Schwerste cCMV-Infektion	01.01.2010-31.12.2014	84.886 Lebendgeburten in ST	-	8 cCMV-Fälle	0,009 % aller Lebendgeburten
Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt	Schwerste cCMV-Infektion	01.01.2005-31.12.2014	172.544 Lebendgeburten in ST	-	14 cCMV-Fälle	0,008 % aller Lebendgeburten
UFK	CMV-Infektion	01.01.2006-31.12.2014	8.650 betreute Schwangere	502	39 CMV-Infektionen	7,8 % aller gescreenten Patientinnen
CMV-Screening UFK	CMV-Infektion	01.01.2014-31.12.2015	456 aufgenommene Schwangere < 34. SSW	456 gescreente Frauen	20 CMV-Infektionen	4,4 % aller gescreenten Patientinnen

(CMV: Cytomegalievirus; UFK: Universitäts Frauenklinik; SSW: Schwangerschaftswoche; PCR: Polymerase chain reaction; cCMV: kongenitale CMV; ST: Sachsen-Anhalt; SNHL: sensorineural hearing loss; SPZ: Sozialpädiatrisches Zentrum)

2.1.1.2 CMV-Screening

Zwischen dem 01.01.2014 und dem 31.12.2015 wurden 456 Schwangere in der UFK auf eine CMV-Infektion gescreent. Das CMV-Screening wurde bei den Frauen durchgeführt, die vor der 34. SSW stationär in der UFK betreut worden sind.

Einschlusskriterien:

- stationäre Aufnahme < 34. SSW
- CMV-Serologie zwischen dem 01.01.2014 und dem 31.12.2015

Ausschlusskriterien:

- stationäre Aufnahme \geq 34. SSW
- CMV-Serologie vor dem 01.01.2014 und nach dem 31.12.2015

Alle Serologien wurden im Institut für Klinische Chemie am UKM auf CMV-IgM- und -IgG-Antikörper untersucht. Die Laboruntersuchung auf CMV-Antikörper erfolgte mittels Elektrochemilumineszenz Immunoassay (ECLIA) (cobas, Roche; Mannheim, Deutschland).

Tabelle 3 zeigt die Referenzbereiche der Klinischen Chemie.

Tabelle 3 Referenzbereiche für CMV-IgG und -IgM Klinische Chemie

	Numerischer Wert	Bewertung
IgG	< 0,5 U/ml	Negativ
	\geq 0,5 - < 1,0 U/ml	Grenzwertig
	\geq 1,0 U/ml	Positiv
IgM	< 0,7 COI	Negativ
	\geq 0,7 - < 1,0 COI	Grenzwertig
	\geq 1,0 COI	Positiv

(U/ml: Units/milliliter; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; COI: Cut-off Index)

IgM-Testungen mit einem COI \geq 0,7 - < 1,0 wurden in der Klinischen Chemie noch einmal getestet. Bei einem erneuten IgM \geq 0,7 - < 1,0 COI wurde das IgM in den Befunden der Klinischen Chemie der UKM als grenzwertig angegeben. Die Entnahme einer zweiten Probe wurde empfohlen.

Die Proben mit einem IgG \geq 0,5 - < 1,0 U/ml wurden ein zweites Mal getestet. Bei einem erneut bestimmten IgG \geq 0,5 - < 1,0 U/ml wurde das IgG in den Befunden der Klinischen Chemie der UKM als grenzwertig angegeben. Die Entnahme einer zweiten Probe wurde empfohlen.

Diese Serologien des CMV-Screenings wurden auch zur Prävalenzbestimmung der cCMV-Infektion herangezogen (siehe unter Punkt 2.1.2.6).

2.1.2 Prävalenz der cCMV-Infektion

2.1.2.1 Perinatalzentrum Level 1

Zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2014 wurden insgesamt 810 Kinder aus der Neonatologie des UKM auf CMV getestet. Einzugsgebiet der Neonatologie des UKM als Perinatalzentrum Level 1 war das nördliche Sachsen-Anhalt. In diesem Zeitraum wurden im nördlichen Sachsen-Anhalt 68.973 Kinder lebend geboren [91, 92]. Definiert wurde das nördliche Sachsen-Anhalt mit den Kreisen: Magdeburg, Altmarkkreis Salzwedel, Börde, Harz, Jerichower Land, Salzlandkreis, Stendal [91]. Davon wurden insgesamt 1.869 (= 2,7 % der Lebendgeburten) Kinder stationär in der Neonatologie des UKM behandelt. Die CMV-Testung erfolgte aus dem Serum und/oder aus dem Urin.

Einschlusskriterien:

Klinischer Verdacht auf eine cCMV-Infektion in Kombination mit

a) Innerhalb der ersten 14 Tage postnatal

- Entweder Nachweis von anti-CMV IgM im Serum
- Und/oder positive CMV-PCR aus dem Urin

Oder:

b) Innerhalb der ersten zwölf Lebenswochen:

- Nachweis von anti-CMV IgM im Serum
- und/oder positive CMV-PCR aus dem Urin
- und keine vorherigen Untersuchungen, die eine negative CMV-PCR aus dem Urin belegen oder die eine anti-CMV IgM negative Serologie beweisen

Ausschlusskriterien:

- positive CMV-Serologie und/oder CMV-PCR aus dem Urin nach der zwölften Lebenswoche
- kein klinischer Verdacht auf eine cCMV-Infektion und somit keine CMV-Serologie

Sowohl die Serologien, als auch die Urinproben wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie am UKM untersucht. Methoden und Referenzbereiche für die CMV-Serologie siehe Punkt 2.1.1.

Die CMV-Testung aus dem Urin erfolgte mit dem artus® CMV RG PCR Kit (QIAGEN; Hilden, Deutschland).

Folgender Grenzwert wurde für die CMV PCR angegeben: LOQ: ≥ 159 IU/ml

2.1.2.2 Stichprobe des NHS Sachsen-Anhalt

Zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.12.2012 gab es in ganz Sachsen-Anhalt 33.725 Lebendgeburten [91, 92]. Davon nahmen 33.365 (ca. 99 % aller Lebendgeburten in diesem Zeitraum) Neugeborene am NHS teil. Die Besonderheit in Sachsen-Anhalt liegt darin, dass alle Ergebnisse des NHS zentral im NHS-Tracking-Zentrum im Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt erfasst werden. Auffällige Screening-Ergebnisse werden erfasst um eine zeitnahe Diagnose und Therapie der Kinder mit Hörstörung zu gewährleisten. Kommunikationsbehindernde oder progrediente Hörstörungen wurden im Verlauf der ersten Lebensjahre in den drei pädaudiologischen Zentren (Halberstadt, Halle, Magdeburg) in Sachsen-Anhalt erfasst. Aufgearbeitet wurden die Geburtsjahrgänge 2011 und 2012.

Einschlusskriterien:

- eine uni- oder bilaterale Minderung des Hörvermögens von ≥ 35 dB zum Zeitpunkt der Geburt
- progrediente oder neu aufgetretene Hörstörung bis zum Alter von drei Jahren
- geboren zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.12.2012

Ausschlusskriterien:

- neu aufgetretene Hörstörung nach dem dritten Lebensjahr
- Geburt vor dem 01.01.2011 und nach dem 31.12.2012
- Hörstörung nicht in Sachsen-Anhalt registriert und diagnostiziert

2.1.2.3 SPZ Halle und Magdeburg

In den SPZs Halle und Magdeburg wurden die Kinder und Jugendliche betreut, die Entwicklungsauffälligkeiten, körperliche und/oder geistige Behinderungen oder angeborene Anomalien aufwiesen. Ausgewertet wurden die Daten von den Geburtsjahrgängen 2010 bis 2014 in Sachsen-Anhalt. Zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2014 wurden in Sachsen-Anhalt 84.886 Kinder lebend geboren [91, 92]. Die einbezogenen Daten wurden vom SPZ des Kinderzentrums gGmbH Magdeburg und vom SPZ des Krankenhauses St. Elisabeth und St. Barbara Halle pseudonymisiert zur Verfügung gestellt.

Einschlusskriterien:

- nachgewiesene cCMV-Infektion und schwere CMV-bedingte Symptomatik (zerebrale Funktionseinschränkung)
- geboren zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2014
- Meldung der cCMV-Infektion im SPZ Halle oder Magdeburg

2.1.2.4 Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt

Das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt ist der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg angegliedert. In dieser Institution werden angeborene Anomalien und Fehlbildungen in Sachsen-Anhalt erfasst. Die hier registrierten Fälle wiesen CMV-typische strukturelle Anomalien/Fehlbildungen wie zum Beispiel angeborene Hörstörungen, Mikrozephalie und/oder ein niedriges Geburtsgewicht auf.

Einschlusskriterien:

- bestätigte cCMV-Infektion
- klinische Symptomatik einer cCMV-Infektion mit manifester struktureller Anomalie/Fehlbildung
- geboren zwischen dem 01.01.2005 und 31.12.2014

Ausgewertet wurden die registrierten cCMV-Fälle der Geburtsjahrgänge 2005 bis 2014 in Sachsen-Anhalt. Zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2014 gab es in Sachsen-Anhalt 172.544 Lebendgeburten [91, 92].

2.1.2.5 CMV-Serologien UFK

Zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2014 wurden 8.650 Schwangere stationär in der UFK Magdeburg betreut. 502 Patientinnen wurden während des stationären Aufenthaltes auf eine CMV-Infektion getestet. Diese Serologien stammen nicht aus dem CMV-Screening. Die CMV-Serologie erfolgte bei klinischer Symptomatik der Mutter und/oder bei pränatalen sonographischen Auffälligkeiten (z. B. IUGR, Oligohydramnion) des Kindes. Alle Serologien wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie am Universitätsklinikum Magdeburg untersucht. Die CMV-Diagnostik erfolgte mittels CMV-Serologien und/oder PCR aus dem Fruchtwasser. Die Methoden und Referenzbereiche wurden bereits unter Punkt 2.1.1.1 und 2.1.1.2 beschrieben. Die Diagnose einer CMV-Primärinfektion während der Schwangerschaft konnte durch den Nachweis der CMV-IgG-Serokonversion gestellt werden. Dies war nur dann möglich, wenn ein CMV-Status vor der Schwangerschaft bekannt war oder bereits vor einer CMV-IgG-positiven Serologie eine Serologie ohne reaktives anti-CMV IgG nachgewiesen werden konnte. War der

vorherige CMV-Status einer CMV-IgG-positiven Schwangeren nicht bekannt, konnte mittels IgG-Aviditätstestung zwischen einer Primär- oder Sekundärinfektion differenziert werden. Eine hohe IgG-Avidität sprach für eine CMV-Reinfektion oder eine über drei Monate zurückliegende Primärinfektion.

Eingeschlossen wurden die Schwangeren, die eine gesicherte CMV-Primärinfektion während der Schwangerschaft hatten (Nachweis einer Serokonversion, bzw. niedrige IgG-Avidität).

Außerdem wurden die Frauen eingeschlossen, die ein anti-CMV IgG $\geq 0,9$ COI und ein anti-CMV IgM $\geq 0,9$ COI hatten, kein vorheriger CMV-Status bekannt war und keine IgG-Aviditätstestung erfolgte. Hier war keine Differenzierung zwischen einer CMV-Primär- oder -Sekundärinfektion möglich. Diese Fälle wurden alle als Primärinfektion eingestuft, weil:

- a) für die Kinder das höchste Risiko von Fehlbildungen bei einer CMV-Primärinfektion bestand und
- b) bei der Mutter und/oder beim Kind pränatale Symptome existierten, die mit einer CMV-Infektion vereinbar waren

Einschlusskriterien:

- Nachweis einer CMV-Serokonversion während der Schwangerschaft
- anti-CMV IgG $\geq 0,9$ COI und ein anti-CMV IgM $\geq 0,9$ COI ohne weitere Informationen

Ausschlusskriterien:

- anti-CMV IgG $< 0,9$ COI und anti-CMV IgM $< 0,9$ COI

2.1.2.6 CMV-Screening

Die Serologien aus dem CMV-Screening der UFK wurden neben der Bestimmung der Seronegativität (siehe unter Punkt 2.1.1.2) auch zur Bestimmung der Prävalenz der cCMV-Infektion herangezogen. Der anti-CMV IgM- und IgG-Status ließ die Einteilung in CMV-seronegative, CMV-immune und akut CMV-infizierte Schwangere zu. Die Serologien wurden im Institut für Klinische Chemie am Universitätsklinikum Magdeburg untersucht. Die Methoden und Referenzbereiche der Klinischen Chemie wurden bereits unter Punkt 2.1.1.2 beschrieben.

In der Klinischen Chemie erfolgte keine IgG-Aviditätstestung. Es wurden alle Fälle als Primärinfektion definiert, bei denen eine IgG-Serokonversion nachgewiesen werden konnte. Ebenso wurden die Fälle als Primärinfektion eingestuft, die ein anti-CMV IgG $\geq 1,0$ COI und ein IgM $\geq 0,7$ COI hatten. Auch hier war ohne vorherigen CMV-Status und ohne IgG-Aviditätstestung keine Differenzierung zwischen einer Primär- und Sekundärinfektion möglich. Da das größte Risiko

für das Kind angenommen wurde, wurden auch diese unklaren Fälle bei den CMV-Primärinfektionen eingeschlossen.

Einschlusskriterien:

- nachgewiesene CMV-IgG-Serokonversion während der Schwangerschaft oder
- anti-CMV IgG $\geq 1,0$ COI und ein IgM $\geq 0,7$ COI und
- stationäre Aufnahme < 34 . SSW

Ausschlusskriterien:

- kein Nachweis einer CMV-Serokonversion und
- anti-CMV IgG $< 1,0$ COI und ein IgM $< 0,7$ COI und
- stationäre Aufnahme ≥ 34 . SSW

2.2 Retrospektive Fall-Kontroll-Studie

2.2.1 Studienpopulation Fallgruppe

Die Fälle wurden retrospektiv aus den positiven CMV-Serologien der Schwangeren aus der UFK Magdeburg identifiziert (siehe Abbildung 6). Eingeschlossen wurden die Neugeborenen der Frauen, die zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2015 in der UFK Magdeburg entweder eine serologisch gesicherte CMV-Primärinfektion oder eine serologisch gesicherte CMV-Sekundärinfektion hatten. Die Methoden hierzu wurden unter Punkt 2.1.2.5 und 2.1.2.6 beschrieben.

Mit einer Suchmaske (siehe Anhang A4) wurden die folgenden Fälle manuell in den genannten Programmen evaluiert.

Kinder, die in der UFK entbunden wurden, konnten über die mütterlichen Daten im Befunddokumentationsprogramm KIM® (Modul NEXUS/Geburtshilfe; Version 6.6.0.9; NEXUS AG; Donaueschingen, Deutschland) des Kreißsaals der UFK identifiziert werden. Extern entbundene Kinder konnten über das NHS-Programm identifiziert werden. Insgesamt hatten 59 der 958 CMV-getesteten Schwangeren in dem Zeitraum eine positive CMV-Serologie. In einem Fall kam es zu einer Missed Abortion in der 20. Schwangerschaftswoche. In insgesamt fünf Fällen gab es eine Geminigravidität. Somit waren es 63 potentielle Fälle. 29 Neugeborene waren männlich und 34 Neugeborene weiblich. 46 Kinder wurden in der UFK entbunden, 17 Kinder extern. Aus dem KIM-Programm konnten folgende Daten der Neugeborenen gewonnen werden, die für die Hypothesen und die statistische Auswertung von Bedeutung waren: Alter der Mutter bei Geburt, vorherige Lebendgeburten, Länge des stationären Aufenthaltes in der UFK ohne Geburt, Geburtsdatum des

Kindes, Entbindungsmodus, Gestationsalter bei Geburt, APGAR-Werte, Geburtsgewicht, Geburtslänge, Kopfumfang des Kindes, vorhandene Fehlbildungen zum Zeitpunkt der Geburt und Risikoschwangerschaft (nur wenn diese im Mutterpass als Risikoschwangerschaft in den roten Balken unter Katalog A oder im Gravidogramm markiert wurde).

Im NHS-Programm Sachsen-Anhalt konnten die extern entbundenen Kinder identifiziert und folgende Parameter ermittelt werden: Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt, Geburtsdatum des Kindes, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht. Genauere Informationen siehe Tabelle 4. Nur bei 36 der ermittelten 63 potentiellen Fälle konnten alle Parameter retrospektiv ermittelt werden. Somit wurden nur diese 36 Fälle eingeschlossen und statistisch ausgewertet.

Einschlusskriterien:

- in der UFK serologisch nachgewiesene CMV-Infektion während der Schwangerschaft zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2015
- Lebendgeburt
- in Sachsen-Anhalt entbunden (sowohl in der UFK als auch extern entbundene Kinder)
- alle Parameter ermittelbar

Ausschlusskriterien:

- kein Nachweis einer CMV-Infektion während der Schwangerschaft zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2015
- Fehl- oder Totgeburt
- nicht in Sachsen-Anhalt entbunden

2.2.2 Studienpopulation Kontrollgruppe

Die Kontrollen wurden ebenfalls retrospektiv aus den erfolgten CMV-Serologien der UFK Magdeburg ausgesucht (siehe Abbildung 6). Hier wurden die Neugeborenen der Frauen eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2015 eine CMV-Serologie erhalten hatten, die sowohl eine CMV-Primär- als auch -Sekundärinfektion ausschließt.

Die Serologien erfolgten bei Frauen, die vor der 34. SSW stationär in der UFK aufgenommen oder bei Aufnahme Symptome oder pränatale Ultraschallauffälligkeiten beim Kind aufwiesen. Somit hatten die Schwangeren, bei denen serologisch keine CMV-Infektion festgestellt wurde, immer noch einen „auffälligen“ Verlauf der Schwangerschaft.

Die Kinder wurden, ebenso wie in der Fallgruppe über das KIM- und NHS-Programm identifiziert. Pro Fall wurden drei Kontrollen geschlechtsunabhängig nach dem Geburtsdatum ausgesucht. Insgesamt ergab das 189 potentielle Kontrollen. Davon waren insgesamt neun Gemini. Als

Kontrollen wurden jeweils die drei Kinder ausgewählt, deren Geburtsdatum am nächsten an dem jeweiligen Geburtsdatum der Fälle lag. Durch das Fall-Kontroll-Verhältnis von 1:3, sollte verhindert werden, dass die wenigen Fälle einer seltenen cCMV-Infektion in der Masse der Kontrollen nicht gewichtig genug sind.

38 der 189 Kontrollen wurden extern entbunden und konnten über das NHS-Programm identifiziert werden. Die anderen 151 Kinder wurden in der UFK entbunden. Bei der Kontrollgruppe wurden die gleichen Parameter aus dem KIM- bzw. NHS-Programm ermittelt, die schon in der Fallgruppe beschrieben wurden (siehe 2.2.1). Genauere Informationen zu den erhobenen Parametern sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Bei nur 106 der ermittelten 189 potentiellen Kontrollen konnten alle Parameter retrospektiv ermittelt werden. Somit wurden nur diese 106 Kontrollen zur statistischen Auswertung herangezogen. Hiermit blieb das Verhältnis Fall zu Kontrolle in etwa bei 1:3.

Tabelle 4 Anzahl der ermittelten Parameter in Fall- und Kontrollgruppe

	Fallgruppe n	Kontrollgruppe n	Gesamt n
Alter der Mutter bei Geburt	63	189	252
GA bei Geburt	63	189	252
Geburtsgewicht	63	189	252
Länge des Kindes	37	109	146
KU bei Geburt	36	106	142
APGAR 1/5/10	46	149	195
Fehlbildungen	46	151	197
Vorherige Lebendgeburten	46	151	197
Stationärer Aufenthalt in der UFK ohne Geburt	46	149	195
Risikoschwangerschaft	46	151	197
Entbindungsmodus	46	151	197

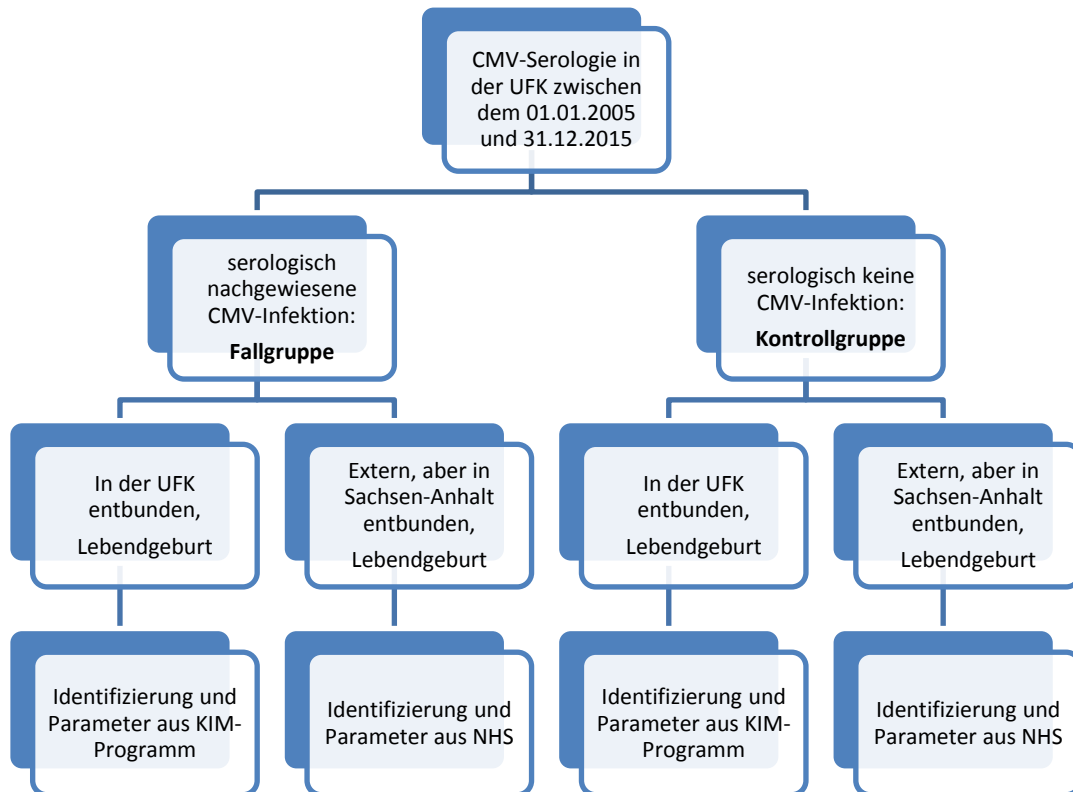
(n: Anzahl; GA: Gestationsalter; KU: Kopfumfang; UFK: Universitätsfrauenklinik)

Einschlusskriterien:

- serologisch ausgeschlossene CMV-Infektion während der Schwangerschaft zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2015 in der UFK
- Lebendgeburt
- in Sachsen-Anhalt entbunden
- alle Parameter ermittelbar

Ausschlusskriterien:

- Nachweis einer CMV-Infektion während der Schwangerschaft zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2015
- Fehl- oder Totgeburt
- nicht in Sachsen-Anhalt entbunden

**Abbildung 6 Auswahl der Fall- und Kontrollgruppen**

(CMV: Cytomegalievirus; UFK: Universitätsfrauenklinik; NHS: Neugeborenen Hörscreening)

2.2.3 Statistische Datenauswertung

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte anonymisiert. Die Datensätze wurden nach der Datenerhebung in EXCEL- und SPSS-Datenblätter übertragen. Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics 24. Folgende Nullhypothesen wurden überprüft:

Nullhypothese 1

Es gibt in der Fall- und Kontrollgruppe keinen Unterschied im Gestationsalter.

Nullhypothese 2

Es gibt in der Fall- und Kontrollgruppe keinen Unterschied im Geburtsgewicht.

Nullhypothese 3

Es gibt in der Fall- und Kontrollgruppe keinen Unterschied in der Länge der Kinder bei der Geburt.

Nullhypothese 4

Es gibt in der Fall- und Kontrollgruppe keinen Unterschied im Kopfumfang der Kinder bei Geburt.

Nullhypothese 5

Es gibt in der Fall- und Kontrollgruppe keinen Unterschied beim APGAR-Wert der Kinder.

Nullhypothese 6

Es gibt in der Fall- und Kontrollgruppe keinen Unterschied bei den Fehlbildungen der Kinder bei Geburt.

Nullhypothese 7

Es gibt in der Fall- und Kontrollgruppe keinen Unterschied bei der Anzahl der vorherigen Lebendgeburten der Mutter.

Nullhypothese 8

Es gibt in der Fall- und Kontrollgruppe keinen Unterschied bei der Anzahl der vorliegenden Risikoschwangerschaften.

Nullhypothese 9

Es gibt in der Fall- und Kontrollgruppe keinen Unterschied im Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt.

Nullhypothese 10

Es gibt in der Fall- und Kontrollgruppe keinen Unterschied im stationären Aufenthalt der Mutter in der UFK ohne Geburt.

Nullhypothese 11

Es gibt in der Fall- und Kontrollgruppe keinen Unterschied bei den Fehlbildungen zum Zeitpunkt der Geburt.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Statistik der Daten über Häufigkeiten, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. Dann folgten der Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk-Test. Diese Tests gaben Aufschluss darüber, ob bei den Untersuchungsgrößen von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte.

Die quantitativen Variablen wurden mithilfe des nichtmetrischen Mann-Whitney-U-Tests geprüft.

Die qualitativen Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit geprüft.

Bei allen verwendeten statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau auf $\alpha = 5\%$ (0,05) festgelegt. Ein Ergebnis mit $p > 0,05$ und $p < 0,1$ wurde als tendenziell signifikant bezeichnet. Alle Ergebnisse mit $p \geq 0,1$ sind nicht signifikant.

2.3 Medizinisches Labor Schenk/Ansorge

2.3.1 Studienpopulation

Es erfolgte die Auswertung der Daten aus dem Medizinischen Labor Prof. Schenk/ Dr. Ansorge. Viele niedergelassenen Ärzte und Krankenhäuser im nördlichen Sachsen-Anhalt (definierte Kreise siehe Seite 18) liegen im Einzugsbereich des Medizinischen Labors.

Zwischen dem 01.11.2014 und dem 30.04.2018 wurden alle CMV-IgG- und -IgM-Testungen unter den Einsendern ausgewertet, die während einer Schwangerschaft durchgeführt wurden. Die Gesamtheit aller Schwangeren, die während des Zeitraumes eine Laboruntersuchung bei Schenk/Ansorge hatten, wurde durch bestimmte Parameter analysiert. Sobald eine Patientin eine oder mehrere der folgenden genannten Untersuchungen im festgelegten Zeitraum hatte, wurde diese ausgewählt. Zu den ausgewählten Untersuchungen zählten HIV-Testung, Antikörpersuchtest, Chlamydien-Test sowie Röteln-IgG-Ak. Dabei ist zu beachten, dass eine oder mehrere der Untersuchungen auch ohne Schwangerschaft erfolgen konnten. Die Gesamtheit der Schwangeren in diesem Zeitraum betrug 19.511 Frauen.

Bei der manuellen Durchsicht der Daten von 131 Patientinnen (Kriterien siehe unter 2.3.3) zeigte sich eine hohe Genauigkeit der beschriebenen Suchkriterien. Bei den 131 Patientinnen lag nur in zwei Fällen keine Schwangerschaft vor. Das entspricht 1,5 % der manuell gesichteten Patientinnen. Gerechnet auf die Gesamtheit der Schwangeren ergab das 293 Fälle von 19.511. Im Folgenden wird diese geringe Abweichung rechnerisch nicht berücksichtigt, sodass weiterhin 19.511 Frauen den 100 % der Schwangeren entsprechen.

18.460 (94,6 %) Patientinnen davon waren im genannten Zeitraum gesetzlich versichert.

Die Größe des Labors und somit Signifikanz der erhobenen Daten wird deutlich, wenn man die Lebendgeburten im nördlichen Sachsen-Anhalt betrachtet. Zwischen den Jahren 2010 und 2017 gab es im nördlichen Sachsen-Anhalt im Durchschnitt 8.728 Lebendgeburten pro Jahr. Das heißt in den dreieinhalb untersuchten Jahren wären das etwa 30.548 Lebendgeburten [91, 92]. Davon wurden 19.511 Schwangere durch das Medizinische Labor Schenk/Ansorge betreut. Das entspricht einem Anteil von ungefähr 64 % der Lebendgeburten. Abzüglich der Totgeburten, Aborte und Mehrlingsschwangerschaften liegt die Stichprobengröße im nördlichen Sachsen-Anhalt, die durch Schenk/Ansorge betreut wurde, noch deutlich über 50 %.

2.3.2 CMV-Seroprävalenz und Inanspruchnahme der CMV-Testung als IGeL

Bei den 19.511 Patientinnen in dem genannten Zeitraum erfolgte die Durchsicht, wie viele der Frauen eine Testung auf CMV-IgG und -IgM erhielten. Hieraus konnte die CMV-Seronegativitätsrate der Schwangeren, die eine Testung erhielten, berechnet werden.

Es erfolgte die Aufschlüsselung, bei welchem Anteil der Testungen welche Abrechnungsart vorlag. Das heißt wie viele Testungen als IGeL, als Privatversicherte, in Krankenhäusern erfolgten und wie viele von der Krankenkasse übernommen wurden, beziehungsweise wie viele Testungen kostenlos erfolgten. Kostenlose Testungen erfolgen aus sozialer Indikation, wenn die IGeL von den Patienten nicht finanziert werden kann. Zudem gab es eine Abrechnungsziffer „101“. Bei dieser Kodierung war nicht ersichtlich, ob es eine IGeL oder eine private Leistung war.

2.3.3 CMV-Primärinfektionsrate

Ebenso erfolgte die Analyse der potenziellen CMV-Infektionen während der Schwangerschaft anhand der CMV-IgG und -IgM-Ergebnisse. Die Fälle einer IgG- oder IgM-Serokonversion, sowie die Fälle mit einem positiven oder grenzwertigem IgM-Befund wurden manuell im MIPS Vianova Labor-System (Version 8.80, MIPS Deutschland GmbH & Co, KG; Walluf, Deutschland) gesucht und weitere Informationen über Schwangerschaftswoche, Aviditätsbestimmungen und Kontrollen gesammelt.

So konnten CMV-Primärinfektionen während der Schwangerschaft identifiziert werden und Primärinfektionen anhand der Aviditätstestung oder Kontrollen im Zusammenhang mit der Schwangerschaftsdauer ausgeschlossen werden. Es wurde angenommen, dass die Testungen wie z. B. Blutgruppe, HIV, Ak-Suchtest im ersten Trimenon erfolgten.

Ebenso ergaben sich Fälle, in denen eine Primärinfektion während der Schwangerschaft weder sicher bestätigt noch sicher ausgeschlossen werden konnte. Es fehlten die empfohlenen Kontrollen oder Aviditätsbestimmungen, beziehungsweise konnte kein Hinweis auf eine Schwangerschaftswoche ermittelt werden und somit der Infektionszeitpunkt nicht sicher festgelegt werden.

Nach der manuellen Durchsicht wurde die Rate der CMV-Primärinfektionen unter den CMV-getesteten Schwangeren bestimmt. Ebenso wurden die Infektionsraten in Bezug auf die verschiedenen Abrechnungsziffern berechnet.

Die Referenzbereiche für CMV-IgG und -IgM sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 Referenzbereiche für CMV-IgG und -IgM Medizinisches Labor Schenk/Ansorge

	Numerischer Wert (U/ml)	Bewertung
CMV-IgG	< 12,0	Negativ
	12,0 - 14,0	Grenzwertig
	> 14,0	Positiv
CMV-IgM	< 18,0	Negativ
	18,0 - 22,0	Grenzwertig
	> 22,0	Positiv

(CMV: Cytomegalievirus; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; U/ml: Units/Milliliter)

3 Ergebnisse

3.1 CMV-Seronegativität

3.1.1 Betriebsarzt Kollektiv UKM

Beim Betriebsarzt wurden innerhalb der sechs Jahre 388 Mitarbeiterinnen des Universitätsklinikums Magdeburg auf CMV getestet (siehe Tabelle 6). 202 davon wiesen kein CMV-IgM und kein protektives CMV-IgG auf. Somit lag die Seronegativitätsrate aller untersuchten Mitarbeiterinnen im Alter zwischen 18 und 49 Jahren bei 52,1 % (95% KI: 47,09 - 57,03 %).

Tabelle 6 Anteil CMV-seronegativer Mitarbeiterinnen am UKM: 01.01.2009-31.12.2014

Jahr	♀Mitarbeiter	CMV-Serologien	%-Anteil untersuchter ♀Mitarbeiter	CMV-seronegativ	%-Anteil Seronegativität
2009	2.904	60	2,07	29	48,3
2010	2.978	66	2,22	43	65,2
2011	3.064	69	2,25	26	37,7
2012	3.038	62	2,04	43	69,4
2013	3.012	67	2,22	24	35,8
2014	2.993	64	2,14	37	57,8
Gesamt	∅ 2998/Jahr	388	∅ 2,2 %	202	52

(CMV: Cytomegalievirus; UKM: Universitätsklinikum Magdeburg)

3.1.2 CMV-Screening

Zwischen dem 01.01.2014 und dem 31.12.2015 wurden 456 Schwangere auf eine CMV-Infektion getestet, die vor der 34. SSW stationär in der UFK betreut wurden. Da diese Serologien aus dem CMV-Screening stammen, wird davon ausgegangen, dass in diesem genannten Zeitraum 456 Frauen vor der 34. SSW stationär aufgenommen wurden. Dies ist die Grundgesamtheit, aus der die CMV-Seroprävalenz berechnet wurde.

211 der 456 Frauen waren seronegativ. Das entsprach einer Seronegativitätsrate von 46,3 % (95 % KI: 41,7 - 50,85 %).

3.2 Prävalenz der cCMV-Infektion

Einen Überblick über die errechneten Prävalenzen der cCMV-Infektion der einzelnen Stichproben gibt Abbildung 7. Nicht abgebildet sind die Prävalenzen des CMV-Screenings und der CMV-Serologien der UFK Magdeburg. Hier waren nur Hochrechnungen und Schätzwerte durch Heranziehen anderer Zahlen möglich. Dahingegen ließen die Daten aus dem Perinatalzentrum Level 1, dem NHS, den SPZs und dem Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt eine genaue Berechnung der Prävalenz der klinisch relevanten cCMV-Infektion in Sachsen-Anhalt zu.

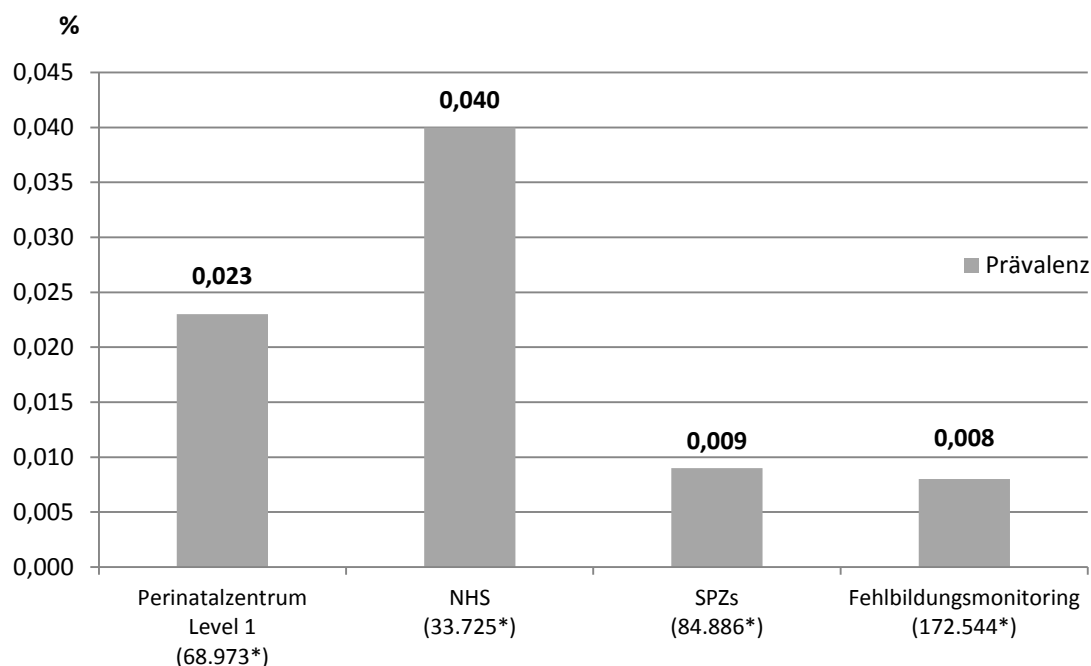


Abbildung 7 Überblick über die Prävalenz der klinisch relevanten cCMV-Infektionen aus den verschiedenen Stichproben

(* = Gesamtpopulation = Geburten im untersuchten Zeitraum; cCMV: kongenitaler Cytomegalievirus; NHS: Neugeborenen Hörscreening; SPZ: Sozialpädiatrisches Zentrum)

3.2.1 Perinatalzentrum Level 1

Zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2014 wurden insgesamt 1.869 Neugeborene in der Neonatologie im Perinatalzentrum Level 1 des UKM stationär betreut. Tabelle 7 zeigt einen Überblick über die CMV-Serologien der Neonatologie.

Von diesen 1.869 aufgenommenen Kindern wurden 810 innerhalb der ersten Lebenswochen/-monate auf CMV-IgM und -IgG-Antikörper im Serum oder auf CMV-DNA im Urin getestet.

In der Neonatologie des UKM gab es kein einheitliches CMV-Screening für die Neugeborenen. Deswegen konnte bei den getesteten Kindern davon ausgegangen werden, dass entweder eine CMV-Infektion der Mutter während der Schwangerschaft bekannt war oder die Kinder kongenitale Anomalien oder Symptome aufwiesen, die mit einer angeborenen CMV-Infektion

vereinbar waren. Bei 13 Kindern konnten innerhalb der ersten 14 Lebenstage CMV-IgM-Antikörper im Serum oder eine positive CMV-PCR im Urin nachgewiesen werden. 13 Kinder hatten somit eine gesicherte cCMV-Infektion. Das entspricht einem Anteil von 1,6 % aller auf CMV getesteten Kinder.

Bei drei weiteren Kindern konnten innerhalb der ersten zwölf Lebenswochen CMV-IgM-Antikörper im Serum oder eine positive CMV-PCR im Urin nachgewiesen werden. Da kein vorheriger labordiagnostischer Ausschluss einer CMV-Infektion stattgefunden hatte und die Kinder gleichzeitig Symptome einer cCMV-Infektion aufwiesen, musste davon ausgegangen werden, dass diese Kinder ebenfalls an einer angeborenen CMV-Infektion litten.

Insgesamt hatten somit 16 der 810 getesteten Kinder eine cCMV-Infektion. Das entspricht einem Anteil von 2,0 % der auf CMV getesteten Neugeborenen.

Bezogen auf alle aufgenommenen Kinder der Neonatologie im genannten Zeitraum, ergab sich eine Prävalenz der cCMV-Infektion von 0,86 %. Gerechnet mit allen 68.973 Lebendgeburten im nördlichen Sachsen-Anhalt in dem Zeitraum, ergab sich eine Prävalenz der therapiebedürftigen klinisch relevanten cCMV-Infektion von 0,023 % (95 % KI: 0,01 - 0,03 %).

Tabelle 7 CMV-Serologie Neonatologie UKM: 01.01.2007 - 31.12.2014

Jahr	n aufgenommene Kinder	n Lebendgeburten nördliches ST	CMV- Serologien und -PCR Urin	CMV- positiv	Prävalenz (%) aufgenommene Kinder	Prävalenz (%) Lebend- geburten
2007	223	8.730	82	2	0,9	0,023
2008	200	8.926	77	1	0,5	0,011
2009	245	8.459	98	6	2,4	0,071
2010	250	8.589	147	1	0,4	0,012
2011	252	8.468	156	2	0,8	0,024
2012	231	8.570	112	1	0,4	0,012
2013	217	8.578	93	2	0,9	0,023
2014	251	8.653	45	1	0,4	0,012
Gesamt	1.869	68.973	810	16	0,9	0,023

(CMV: Cytomegalievirus; n: Anzahl; UKM: Universitätsklinikum; ST: Sachsen-Anhalt; PCR: Polymerase chain reaction)

3.2.2 Stichprobe des NHS Sachsen-Anhalt

Zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.12.2012 wurden 33.365 Neugeborene in Sachsen-Anhalt im NHS auf eine angeborene Hörstörung untersucht.

Insgesamt konnten 122 Kinder mit einer angeborenen Hörstörung oder einer erworbenen Hörstörung bis zum Alter von drei Jahren erfasst werden (siehe Tabelle 8). Das entspricht einem Anteil von 0,37 % aller Kinder, die im genannten Zeitraum im NHS untersucht wurden.

37 dieser Kinder hatten eine SNHL. 15 davon hatten eine SNHL kombiniert mit einer positiven prä- oder postnatalen Infektionsanamnese.

Da der Anteil der nicht gescreenten Kinder nur bei knapp 1 % lag, konnten die Fälle auf alle Lebendgeburten in diesem Zeitraum bezogen werden. Denn es wurde davon ausgegangen, dass die Kinder mit einer angeborenen oder erworbenen Hörstörung auch ohne erfolgtes NHS im weiteren Verlauf in der Pädaudiologie erfasst wurden und die Daten somit bis zum Lebensalter von drei Jahren in die untersuchten Daten eingingen.

Somit ergab sich eine Prävalenz der klinisch relevanten cCMV-Infektion mit SNHL von 0,11 %.

0,04 % (95 % KI: 0,02 - 0,07 %) aller Lebendgeburten hatten eine SNHL kombiniert mit einer positiven Infektionsanamnese.

Tabelle 8 Hörstörungen im Alter bis zu drei Jahre, Geburtsjahrgänge 2011 und 2012

Geburtsjahrgang	n LG	n gescreente Kinder	Kinder mit Hörstörung	SNHL + positive Infektionsanamnese	Prävalenz (% der LG) SNHL + Infektionsanamnese
2011-2012	33.725	33.365	122	15	0,04

(n: Anzahl; SNHL: Sensorineural hearing loss; LG: Lebendgeburten)

3.2.3 SPZ Halle und Magdeburg

Zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2014 wurden im nördlichen und südlichen Sachsen-Anhalt insgesamt 84.886 Kinder lebend geboren [91, 92].

In diesem Zeitraum wurden im SPZ Halle und Magdeburg insgesamt acht Kinder mit einer schweren cCMV-Infektion registriert. Diese Kinder litten unter schweren neurologischen Störungen und wiesen eine gestörte motorische und/oder kognitive Entwicklung auf.

Bezogen auf alle Lebendgeburten von 2010 bis 2014, ergab sich eine Prävalenz der schweren klinisch relevanten cCMV-Infektion von 0,009 % (95 % KI: 0,003 - 0,02 %). Das waren 0,09 pro 1.000 Lebendgeburten.

Tabelle 9 fasst die Fälle der cCMV-Infektionen mit einer Konsultation in den SPZs zusammen.

Tabelle 9 Fälle schwerer cCMV-Infektion mit Konsultation in den SPZs vom 01.01.2010-31.12.2014

	Geburten 2010-2014	SPZ (9 % der Geburten)	Schwere cCMV- Infektion	Prävalenz (%) Lebendgeburten
Nördliches ST	42.858	3.857	3 (= 0,08 %)	0,007
Südliches ST	42.028	3.783	5 (= 0,13 %)	0,012
Gesamt	84.886	7.640	8 (= 0,1 %)	0,009

(cCMV: kongenitaler Cytomegalievirus; SPZ: Sozialpädiatrisches Zentrum; ST: Sachsen-Anhalt)

3.2.4 Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt

Ebenso wie im SPZ wurden im Fehlbildungsmonitoring nur die schwersten Fälle einer CMV-Infektion registriert.

Zwischen dem 01. Januar 2005 und dem 31. Dezember 2014 wurden in Sachsen-Anhalt insgesamt 14 Fälle einer schweren klinisch relevanten cCMV-Infektion im Fehlbildungsmonitoring erfasst (siehe Tabelle 10).

Bezogen auf die 172.544 Lebendgeburten in diesem Zeitraum in Sachsen-Anhalt, resultierte eine Prävalenz der schwersten klinisch relevanten cCMV-Infektion von 0,008 % (95 % KI: 0,004 - 0,01 %).

Das entsprach mit 0,08 pro 1.000 Lebendgeburten in etwa der Prävalenz der schweren klinisch relevanten cCMV-Infektion, die aus den Daten des SPZ Halle und Magdeburg bestimmt werden konnte.

Tabelle 10 Gemeldete CMV-Infektionen im FBM Sachsen-Anhalt: 01.01.2005-31.12.2014

Geburtsjahrgänge	Lebendgeburten	Schwere CMV-Fälle	CMV- Fälle/100.000	Prävalenz (%) Lebendgeburten
2005-2014	172.544	14	8	0,008

(CMV: Cytomegalievirus; FBM: Fehlbildungsmonitoring)

Zehn der 14 Fälle waren Lebendgeburten. Ein Kind ist nach dem siebten Lebenstag verstorben. Weitere zwei Fälle waren Totgeburten. Außerdem gab es einen Spontanabort in der 19. Schwangerschaftswoche und einen induzierten Abort in der 18. Schwangerschaftswoche.

Da der induzierte Abort nach der zwölften Schwangerschaftswoche erfolgte, war von einer schweren Erkrankung auszugehen. Bekannt waren in diesem Fall ein Hydrops fetalis und SGA. Die postnatale Schwere der Erkrankung und die Lebensfähigkeit aufgrund des früh aufgetretenen

Hydrops fetalis waren fraglich. Somit wurde dieser induzierte Abort auch zur CMV-bedingten Mortalitätsrate gezählt. Folglich lag die Mortalität bei den schweren klinisch relevanten cCMV-Fällen, die im Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt gemeldet wurden mit fünf von 14 Fällen bei 36 %.

Tabelle 11 zeigt einen Überblick der gemeldeten CMV-Fälle im Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt. Hier ist die Verteilung der Symptomatik aufgezeigt, die in den jeweiligen Fällen dokumentiert wurde.

Tabelle 11 Klinik der im Fehlbildungsmonitoring gemeldeten CMV-Fälle

CMV-Fälle	n	♂/♀	ZNS-Fehlbildung	Hydrops fetalis	Angeborene Hörstörung	SGA/niedriges GG	Frühgeburt (< 37. SSW)	Hepatomegalie
Lebendgeburten	9	♂: 5 ♀: 4	2 = 22 %	0	2 = 22 %	7 = 78 %	5 = 56 %	1 = 11 %
Totgeburten, Aborte, Tod > 7. Lebenstag	5	♂: 2 ♀: 3	3 = 60 %	3 = 60 %	0	4 = 80 %	1 = 20 %	1 = 20 %

(CMV: Cytomegalievirus; n: Anzahl; ZNS: Zentralnervensystem; SGA: Small for gestational age; GG: Geburtsgewicht; SSW: Schwangerschaftswoche)

Bei den CMV-bedingten Todesfällen gab es folgende Auffälligkeiten: Fehlbildungen des ZNS (Hydrocephalus internus, zerebrale Zysten), Hydrops fetalis, SGA/niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburt und Hepatomegalie.

Die neun Lebendgeburten wiesen unter anderem folgende Symptome und Auffälligkeiten auf: ZNS-Fehlbildungen (intraventrikuläre Hirnblutung, Hydrocephalus internus und einen klinischen Mikrozephalus im Verlauf des ersten Lebensjahres), angeborene Hörstörung beidseits, niedriges Geburtsgewicht und Frühgeburten.

Auffällig ist, dass die schweren Fälle einer cCMV-Infektion, die im FBM gemeldet wurden, in knapp 80 % der Fälle mit einem SGA oder niedrigem Geburtsgewicht einhergehen.

Ein Hydrops fetalis wurde nur bei den CMV-bedingten Todesfällen dokumentiert. Hier allerdings bei zwei von drei Fällen und kann somit als Parameter einer schweren cCMV-Infektion gewertet werden.

3.2.5 CMV-Serologien UFK

Zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2014 wurden 502 stationär betreute Schwangere in der UFK Magdeburg auf eine CMV-Infektion untersucht.

Indikation für eine CMV-Serologie waren klinische Symptome der Schwangeren, die mit einer CMV-Infektion vereinbar waren oder pränatal diagnostizierte sonographische Auffälligkeiten des Kindes. Im genannten Zeitraum wurden 8.650 Schwangere stationär in der UFK behandelt. Somit wurden bei nur etwa 5 % der Patientinnen Auffälligkeiten entdeckt, die Grund für eine CMV-Serologie waren.

39 von den 502 Serologien waren anti-CMV IgG positiv und hatten ein positives oder grenzwertiges IgM. Das entspricht einem Anteil von 7,8 % (95 % KI: 5,43 - 10,11 %) aller Serologien (siehe Abbildung 8).

In keinem Fall konnte durch vorherige Serologien oder eine Kontrollserologie eine IgG-Serokonversion nachgewiesen werden.

In einem dieser 39 Fälle kam es zu einer Missed Abortion in der 20. Schwangerschaftswoche. Die Serologie der Mutter konnte nicht definitiv einer rekurrenten oder primären CMV-Infektion zugeordnet werden.

In einem anderen der 39 Fälle konnte klar eine CMV-Primärinfektion in der 25. Schwangerschaftswoche diagnostiziert werden. Die CMV-Serologien erfolgten in diesem Fall nicht in der UFK. Weiterhin erfolgten eine IgG-Aviditätsbestimmung und eine CMV-PCR aus dem Fruchtwasser in der UFK. Die IgG-Avidität war hoch und die Fruchtwasser-PCR positiv.

In den verbliebenen 37 Fällen konnte nicht zwischen einer CMV-Primär- oder -Sekundärinfektion differenziert werden.

Das anti-CMV IgG war in allen Fällen positiv. 16 Serologien wiesen ein positives anti-CMV IgM auf. Die anderen 21 Serologien wiesen ein grenzwertiges anti-CMV IgM auf. Die empfohlenen Kontrollen zur IgM-Bestimmung erfolgten nur in zwölf Fällen. Aber auch die erfolgten Kontrollen ermöglichten keine Zuordnung zu einer CMV-Primär- oder -Sekundärinfektion. Die IgG-Aviditätsbestimmung erfolgte lediglich in zwei der 37 Fälle. Die IgG-Avidität war in beiden Fällen hoch und sprach somit für eine abgelaufene Primärinfektion, die mehr als drei Monate zurücklag. Da die Serologien aber erst kurz vor der Entbindung (zwölf und 14 Tage vor Entbindung) erfolgten, ist eine Primärinfektion in der ersten Schwangerschaftshälfte nicht auszuschließen.

Somit wurden alle unspezifischen Serologien, die sowohl für eine sekundäre als auch für eine primäre Infektion sprechen konnten, als Primärinfektion gewertet. Hier bestand das höchste Infektionsrisiko für das ungeborene Kind. Insgesamt wurde von 39 CMV-Primärinfektionen ausgegangen. Bei einer Virustransmissionsrate von 50 % bei einer CMV-Primärinfektion, würden ungefähr 20 Fälle einer cCMV-Infektion erwartet werden. Hochgerechnet auf alle in der UFK

betreuten 8.650 Schwangeren in diesem Zeitraum, ergäbe sich eine Prävalenz der cCMV-Infektion von 0,23 % (= 2.3/1.000 Lebendgeburten).

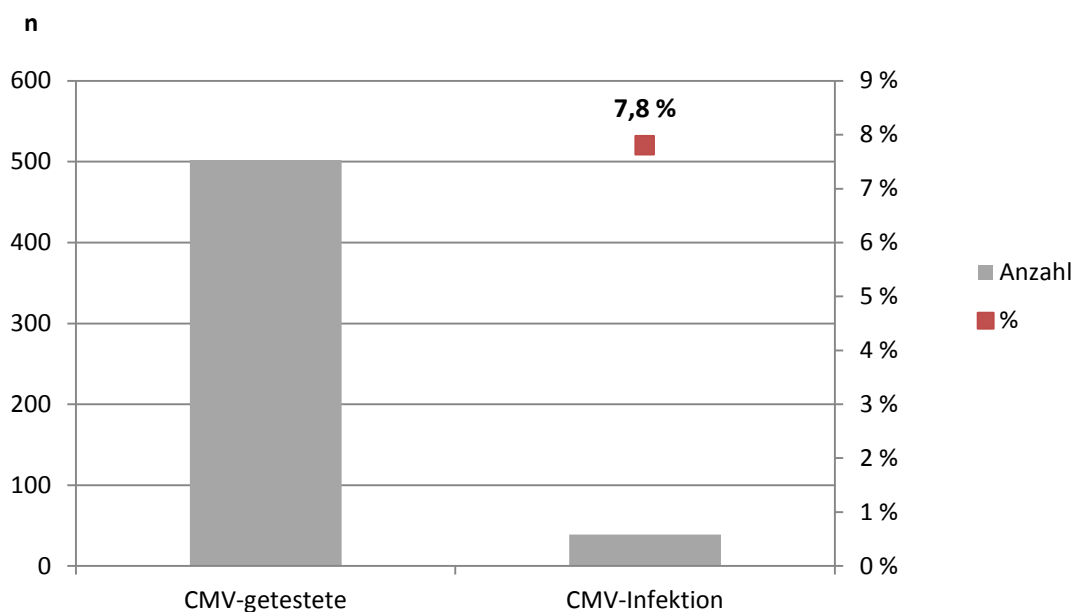


Abbildung 8 CMV-Serologien der UFK Magdeburg, Gesamtzahl der betreuten Schwangeren: n=8.650
(n: Anzahl; CMV: Cytomegalievirus; UFK: Universitätsfrauenklinik)

3.2.6 CMV-Screening

Zwischen dem 01.01.2014 und dem 31.12.2015 wurden in der UFK 456 Schwangere vor der 34. Schwangerschaftswoche stationär betreut. Seit dem 01. Januar 2014 wurde bei den Frauen, die vor der 34. SSW stationär aufgenommen wurden, routinemäßig ein CMV-Screening durchgeführt. In dem Zeitraum erfolgten 456 CMV-Serologien.

Bei 13 der 456 Serologien wurde gleichzeitig ein positives CMV-IgM und positives -IgG nachgewiesen. In keinem dieser Fälle erfolgte eine IgG-Aviditätsbestimmung.

Weitere sieben der 456 Serologien waren CMV-IgG positiv bei gleichzeitig grenzwertigem IgM ($\geq 0,7 - < 1,0$ COI). Die empfohlene Kontrolle des IgM erfolgte in nur einem Fall und war erneut grenzwertig. Danach gab es in diesem Fall keine weitere Kontrolle. Bei der Aktendurchsicht, war kein früherer CMV-Status ersichtlich und somit keine Einordnung des Falls möglich.

Da somit bei allen IgM- und IgG-positiven Serologien keine IgG-Serokonversion nachgewiesen werden konnte und keine IgG-Aviditätsbestimmung erfolgte, war keine Differenzierung zwischen einer CMV-Primärinfektion und einer rekurrenten CMV-Infektion möglich.

Somit hatten 20 der 456 CMV-gescreenten Schwangeren eine Serologie, die für eine CMV-Infektion, sowohl primär als auch rekurrent während der Schwangerschaft sprach. Das entspricht einem Anteil von 4,4 % (95 % KI: 2,51 - 6,27 %) der gescreenten Schwangeren (Abbildung 9). Das

größte Risiko einer Virustransmission und somit das höchste Risiko einer Erkrankung für das Kind besteht bei einer CMV-Primärinfektion. Somit wurde im Weiteren von einer potentiellen Primärinfektion gesprochen. Da bei einer Primärinfektion die Virustransmissionsrate bei bis zu 50 % liegt, wurde von zehn cCMV-infizierten Kindern ausgegangen. Das entsprach 2,2 % der Schwangerschaften, die auf eine CMV-Infektion gescreent wurden.

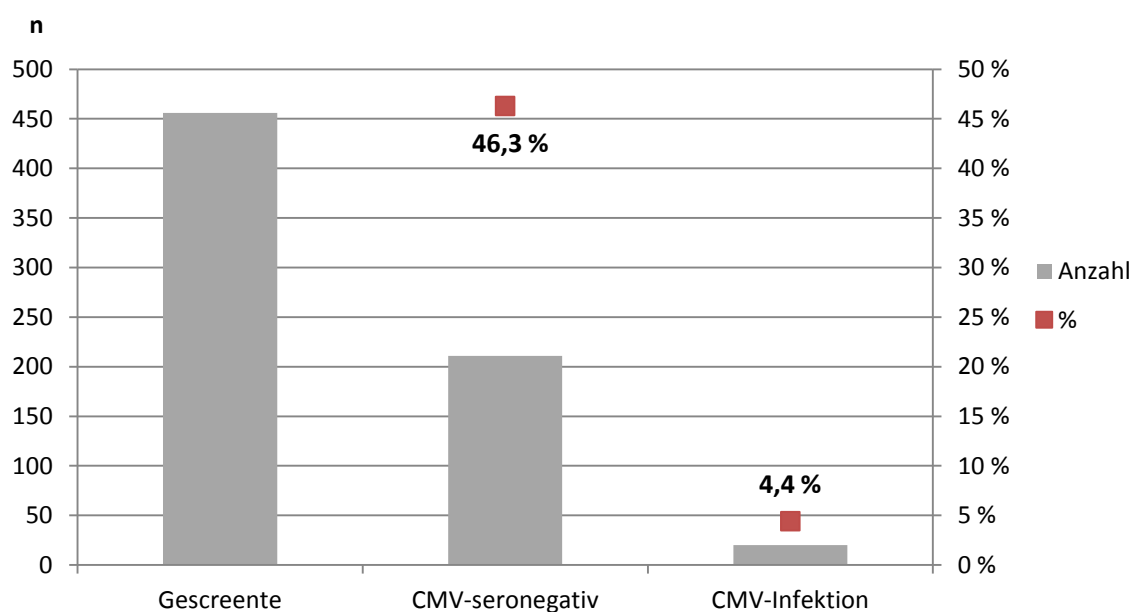


Abbildung 9 CMV-Screening UFK Magdeburg
(CMV: Cytomegalievirus; UFK: Universitätsfrauenklinik; n: Anzahl)

3.3 Fall-Kontroll-Studie

Insgesamt wurden 36 Fälle und 106 Kontrollen statistisch ausgewertet. In der Fallgruppe waren es 14 männliche Neugeborene und 22 weibliche Neugeborene. In der Kontrollgruppe waren es 61 männliche und 45 weibliche Neugeborene.

Die unabhängigen Stichproben wurden auf eine Normalverteilung untersucht. Der Kolmogorov-Smirnov- und der Shapiro-Wilk-Test ergaben, dass bei den Untersuchungsgrößen nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann. Somit erfolgten die folgenden statistischen Vergleiche der unabhängigen Stichproben mit dem nichtmetrischen Mann-Whitney-U-Test.

Die deskriptive Statistik der einzelnen Parameter ergab folgende Werte:

a) Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt, Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt, Geburtsgewicht, Länge bei Geburt, Kopfumfang bei Geburt

Tabelle 12 stellt die deskriptive Statistik der Fall- und Kontrollgruppe dar.

Tabelle 12 Deskriptive Statistik: Alter der Mutter, GA, Geburtsgewicht, Länge und KU

		n	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p-Wert (Mann-Whitney-U-Test)
Alter Mutter (Jahre)	Fall	36	29,8	4,92	29,1	22	41	0,716 ³
	Kontrolle	106	29,4	6,39	29,4	17	44	
GA (SSW)	Fall	36	36,7	3,99	37,9	27/5	41/0	0,333 ³
	Kontrolle	106	37,9	2,26	38,0	25/0	41/0	
Geburtsgewicht (g)	Fall	36	2.762,4	892,2	2.970,0	595	4.130	0,091 ²
	Kontrolle	106	3.075,4	580,3	3.167,5	600	4.220	
Länge (cm)	Fall	36	47,25	5,28	48,5	33,0	54,0	0,004 ¹
	Kontrolle	106	49,92	3,13	50,0	32,0	56,0	
KU (cm)	Fall	36	32,6	3,44	34,0	23,0	38,0	0,036 ¹
	Kontrolle	106	34,0	2,13	34,0	21,0	37,5	

(n: Anzahl; SD: Standard deviation; GA: Gestationsalter; KU: Kopfumfang; ¹ signifikanter Unterschied; ² tendenziell signifikanter Unterschied; ³ kein signifikanter Unterschied)

Die Verteilung der metrischen Daten Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geburtslänge und Kopfumfang bei der Geburt wurden in folgenden Boxplot-Darstellungen visualisiert (Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 12, Abbildung 13). Für alle folgenden Boxplots gilt, dass die Whisker vom 5 % - bis 95 % - Quantil reichen.

Bei allen Parametern war die Fallzahl 36 und die Anzahl der Kontrollen 106.

Man sieht, dass die Streuung bei allen Parametern in der Fallgruppe größer ist als in der Kontrollgruppe.

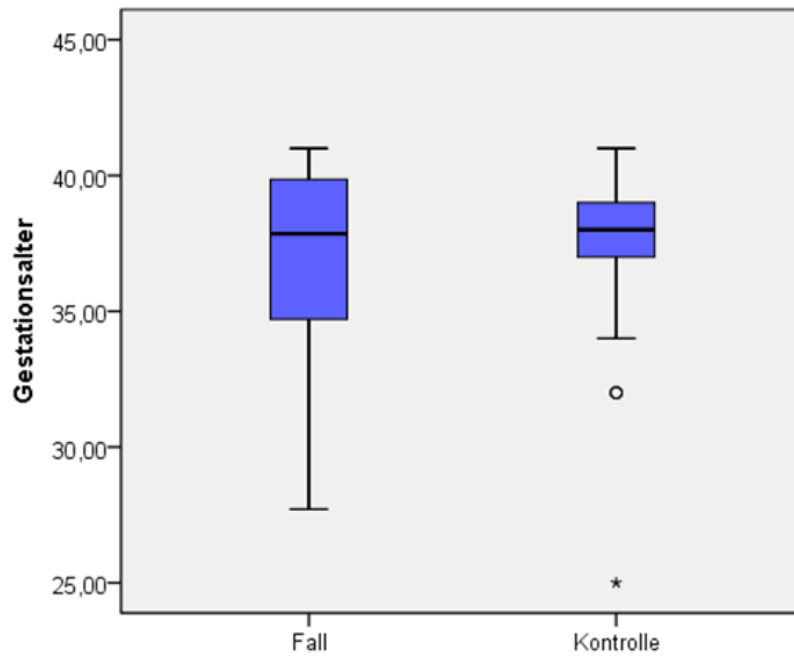


Abbildung 10 Boxplot-Darstellung des Gestationsalters (in SSW) in Fall- und Kontrollgruppe
(SSW: Schwangerschaftswoche; ○ = Ausreißer; * = Extremwert)

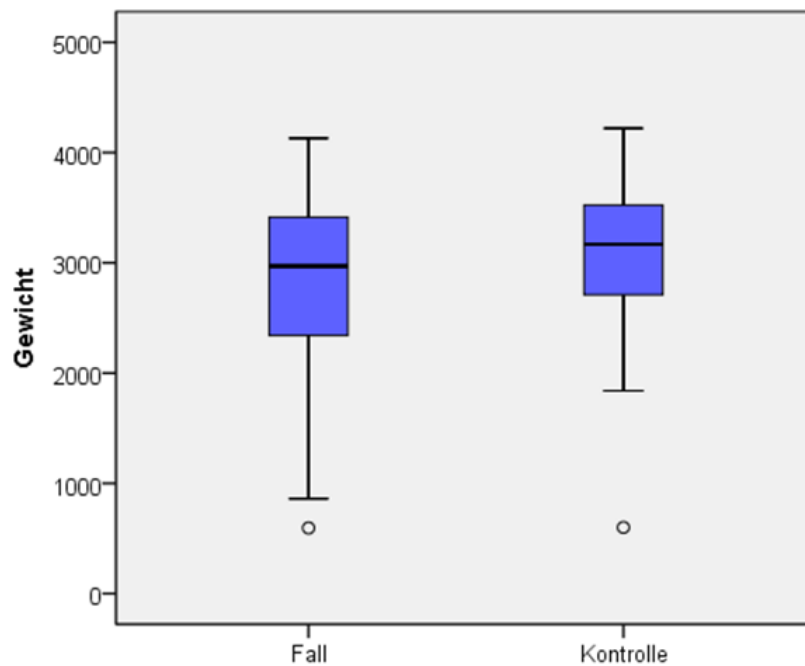


Abbildung 11 Boxplot-Darstellung des Geburtsgewichts (in g) in Fall- und Kontrollgruppe
(○ = Ausreißer)

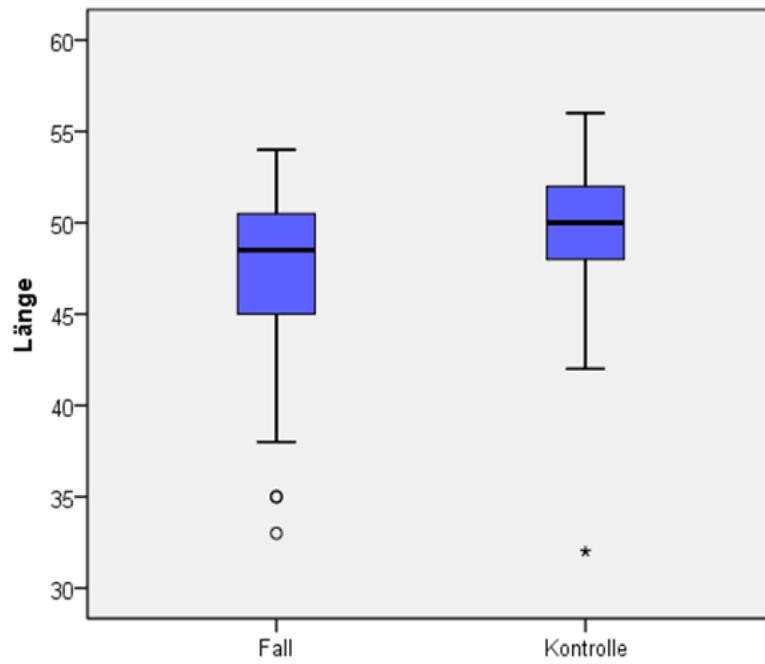


Abbildung 12 Boxplot-Darstellung der Geburtslänge (in cm) in Fall- und Kontrollgruppe
(o = Ausreißer; * = Extremwert)

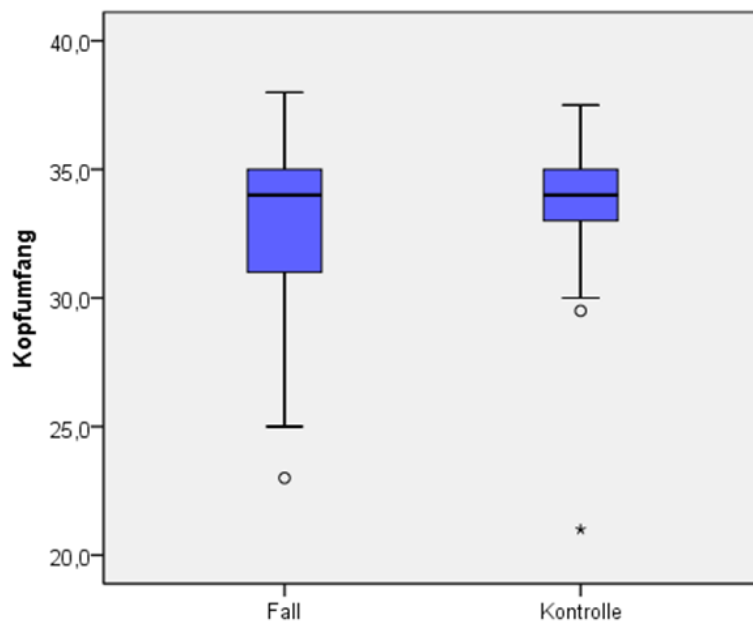


Abbildung 13 Boxplot-Darstellung des Kopfumfangs (in cm) bei Geburt in der Fall- und Kontrollgruppe
(o = Ausreißer; * = Extremwert)

b) APGAR 1, APGAR 5, APGAR 10

Tabelle 13 stellt die APGAR-Werte der Fall- und Kontrollgruppe gegenüber.

Tabelle 13 Deskriptive Statistik: APGAR 1, APGAR 5, APGAR 10

		n	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
APGAR 1	Fall	36	8,44	1,36	9,0	6	10
	Kontrolle	106	9,03	0,88	9,0	5	10
APGAR 5	Fall	36	9,14	0,99	9,0	7	10
	Kontrolle	106	9,64	0,77	10,0	5	10
APGAR 10	Fall	36	9,61	0,65	10,0	8	10
	Kontrolle	106	9,83	0,47	10,0	8	10

(n: Anzahl; SD: Standard deviation)

c) Vorherige Lebendgeburten, stationärer Aufenthalt ohne Geburt (in Tagen)

Tabelle 14 zeigt die Anzahl der vorherigen Lebendgeburten in der Fall- und Kontrollgruppe.

Tabelle 14 Deskriptive Statistik: Vorherige Lebendgeburten, stationärer Aufenthalt ohne Geburt in Tagen

		n	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Vorherige Lebendgeburten	Fall	36	1,06	1,31	1,0	0	5
	Kontrolle	106	0,59	0,98	0,0	0	4
Stat. Aufenthalt ohne Geburt	Fall	36	3,47	5,93	0,0	0	23
	Kontrolle	105	8,42	13,45	3,0	0	65

(n: Anzahl; SD: Standard deviation)

Der Mann-Whitney-U-Test wurde bei folgenden nicht normalverteilten quantitativen Parametern angewendet: Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Länge des Kindes bei Geburt und Kopfumfang bei Geburt.

Das Gestationsalter der beiden Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. Somit konnten Kopfumfang, Geburtsgewicht und Länge des Kindes in Abhängigkeit vom Gestationsalter untersucht werden.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 15) beim Kopfumfang der Kinder mit einem p-Wert = 0,036 und bei der Geburtslänge mit einem p-Wert = 0,004. In beiden Fällen gab es kleinere Werte in der Fallgruppe. Im Geburtsgewicht der Kinder konnte ein tendenziell

signifikanter Unterschied mit einem p-Wert = 0,091 gezeigt werden. Hier waren die Werte der Fallgruppe kleiner als die Werte der Kontrollgruppe.

Bei den anderen untersuchten Parametern gab es keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 15 p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests bei KU des Kindes, Länge des Kindes, Alter der Mutter, GA, Geburtsgewicht des Kindes

	p-Wert (Mann-Whitney-U-Test)
KU des Kindes bei Geburt	0,036 ¹
Länge des Kindes bei Geburt	0,004 ¹
Geburtsgewicht	0,091 ²
Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt	0,716 ³
GA bei Geburt	0,333 ³

(KU: Kopfumfang; GA: Gestationsalter; ¹ signifikanter Unterschied; ² tendenziell signifikanter Unterschied; ³ kein signifikanter Unterschied)

Auch die APGAR-Werte wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede untersucht. Bei allen APGAR-Werten zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit höheren Werten in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16 p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests bei APGAR 1/5/10

	p-Wert (Mann-Whitney-U-Test)
APGAR 1	0,039 ¹
APGAR 5	0,001 ¹
APGAR 10	0,019 ¹

(¹ signifikanter Unterschied)

Ebenfalls wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Untersuchung von signifikanten Unterschieden bei der Anzahl der vorherigen Lebendgeburten der Mutter und dem stationären Aufenthalt in der UFK ohne Geburt zwischen der Fall- und Kontrollgruppe verwendet. Hier zeigte sich in beiden Fällen ein tendenziell signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 17). Mit einem p-Wert = 0,068 bei den vorherigen Lebendgeburten gab es höhere Werte in der Fallgruppe, das heißt mehr vorherige Lebendgeburten als in der Kontrollgruppe.

Mit einem p-Wert = 0,087 beim stationären Aufenthalt gab es höhere Werte in der Kontrollgruppe. Das heißt, die Frauen in der Kontrollgruppe hatten einen längeren stationären Aufenthalt ohne Geburt als die Frauen der Fallgruppe.

Tabelle 17 p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests bei vorherigen Lebendgeburten und stationärem Aufenthalt ohne Geburt

	p-Wert (Mann-Whitney-U-Test)
Vorherige Lebendgeburten	0,026 ¹
Stationärer Aufenthalt ohne Geburt	0,042 ¹

(¹ signifikanter Unterschied)

Mit dem Chi-Quadrat-Test wurden folgende qualitativen Variablen der Fall- und Kontrollgruppe auf Unabhängigkeit geprüft:

- Fehlbildungen des Kindes bei Geburt
- Entbindungsmodus
- vorliegende Risikoschwangerschaften

Bei allen untersuchten Parametern gab es im Chi-Quadrat-Test keine Signifikanz (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18 Signifikanz im Chi-Quadrat-Test bei Fehlbildungen des Kindes, Entbindungsmodus und vorliegenden Risikoschwangerschaften

	Chi-Quadrat-Test
Fehlbildungen des Kindes bei Geburt	1,0 (exakte Signifikanz) ¹
Entbindungsmodus	0,254 (exakte Signifikanz) ¹
Vorliegende Risikoschwangerschaft	0,778 (asymptotische Signifikanz) ¹

(¹ kein signifikanter Unterschied)

Ob die exakte oder asymptotische Signifikanz im Chi-Quadrat-Test berechnet wird, hängt von der erwarteten Häufigkeit ab. Da die erwartete Häufigkeit der Fehlbildungen und des Entbindungsmodus bei < 5 lag, erfolgte hier die Bestimmung der exakten Signifikanz. Der exakte Test nach Fisher wurde nicht durchgeführt, da die Gesamtfallzahl > 30 war.

3.4 Medizinisches Labor Schenk/Ansorge

3.4.1 Seronegativitätsrate und Inanspruchnahme der CMV-Testung als IGeL

Zwischen dem 01.11.2014 und dem 30.04.2018 ergab sich eine Gesamtzahl der Schwangeren von 19.511, die während des Zeitraumes eine Laboruntersuchung im Medizinischen Labor Schenk/Ansorge hatten.

Im genannten Zeitraum erfolgten 2.470 CMV-IgM-Testungen.

Bei 3.801 Patientinnen erfolgte eine CMV-IgG-Testung. Nach der manuellen Durchsicht der Ergebnisse, wurde ein Fall ausgeschlossen, in dem keine numerische Bewertung der CMV-IgG-Testung vorlag. Somit ergab sich eine Anzahl der IgG-Testungen von 3.800. Abbildung 14 zeigt die Aufschlüsselung, wie viele IgG-Testungen durch die jeweiligen Abrechnungsziffern erfolgten und welchem Anteil diese an der Gesamtzahl aller IgG-Testungen entsprachen.

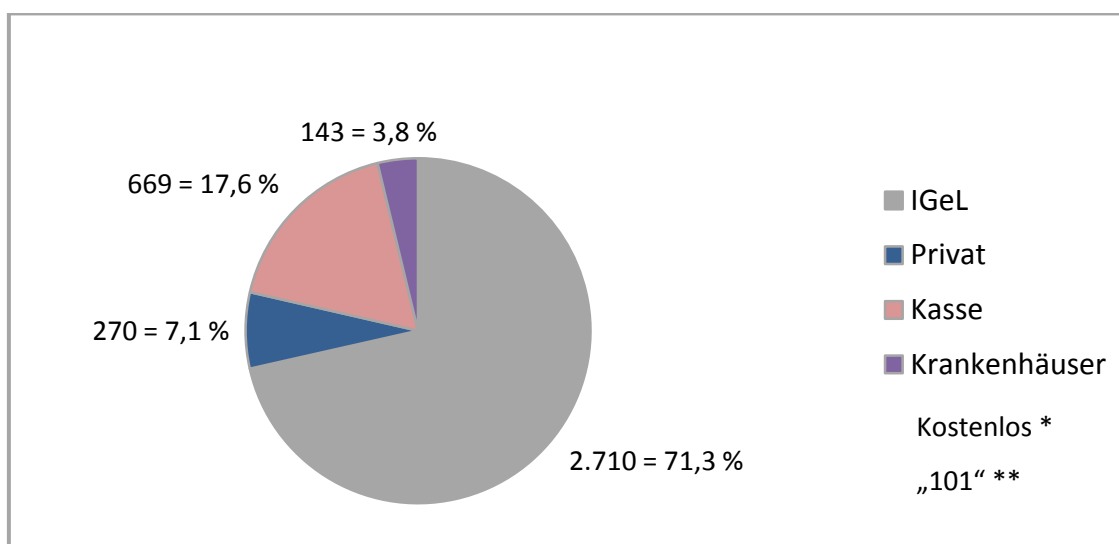


Abbildung 14 IgG-Testungen und %-Anteil der jeweiligen Abrechnungsziffern

(IgG: Immunglobulin G; IGeL: Individuelle Gesundheitsleistung; *Kostenlos: fünf Testungen; ** „101“: drei Testungen)

3.800 IgG-Testungen bedeuten, dass 19,5 % aller 19.511 Schwangeren in dem Zeitraum eine CMV-IgG-Testung erhielten.

Von den 18.460 gesetzlich Versicherten nahmen 14,7 % der Schwangeren eine IgG-Bestimmung als IGeL in Anspruch.

Bei den Privatversicherten erfolgte in 25,7 % der Fälle eine IgG-Bestimmung.

Abbildung 15 fasst die Ergebnisse der IgG-Testung und der Kontrollen zusammen.

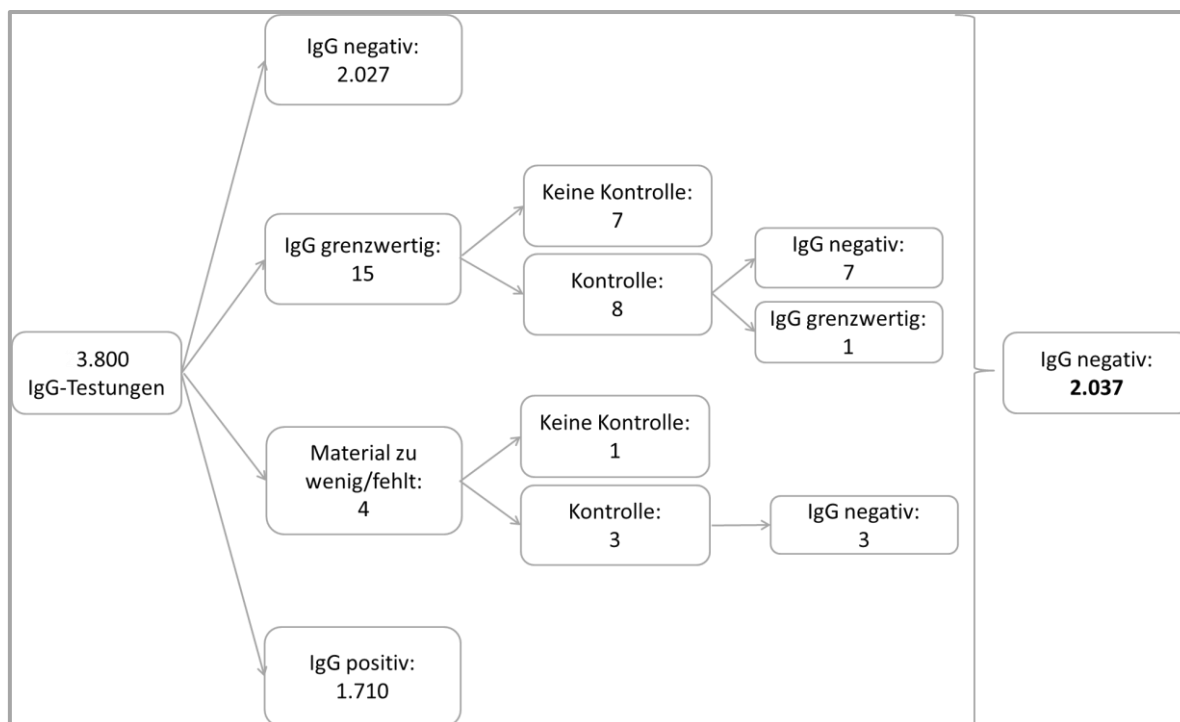


Abbildung 15 Ergebnisse der IgG-Testungen und der Kontrollen

(IgG: Immunglobulin G)

Bei vier der durchgeführten IgG-Testungen war das Material für eine Untersuchung nicht ausreichend. In drei der vier Fälle erfolgte eine Kontrolle, die jeweils einen negativen Befund ergab.

15 Mal zeigte sich ein grenzwertiges IgG. In acht der 15 Fälle erfolgte eine Kontrolle, sieben davon waren IgG negativ. 2.027 Fälle zeigten direkt ein negatives IgG. Mit allen IgG-negativen Kontrollen, ergaben sich 2.037 CMV-IgG-negative Befunde. Das entspricht 53,6 % aller getesteten Schwangeren.

IgG-positiv waren 1.710 Schwangere, das entspricht 45 % der CMV-IgG getesteten Frauen in dem untersuchten Zeitraum.

Des Weiteren erfolgte die Auswertung, in wie vielen Fällen gleichzeitig eine IgG- und IgM-Bestimmung erfolgte. Es wurden nur die Fälle berücksichtigt, bei denen die CMV-IgG- und -IgM-Bestimmung am gleichen Tag und durch die gleiche Abrechnungsziffer erfolgte.

Dies war bei 1.635 Patientinnen der Fall. In 621 Fällen erfolgte die Untersuchung als IGeL. Kostenträger war in 232 Fällen die private Krankenversicherung, in 651 Fällen die gesetzliche Krankenversicherung und in 126 Fällen das Krankenhaus. Vier Fälle wurden kostenlos untersucht und ein Fall war der Abrechnungsziffer „101“ zuzuordnen.

Bei 827 Patientinnen erfolgte die CMV-IgG- und -IgM-Bestimmung unter verschiedenen Abrechnungsziffern und/oder an unterschiedlichen Tagen. Es ist bekannt, dass bei einer IgG-

Bestimmung des IgM von der Krankenkasse bezahlt wird, wenn sich ein positiver IgG-Wert (IGeL) zeigte.

3.4.2 CMV-Primärinfektionsrate

Insgesamt wurden die Daten von 131 Patientinnen manuell im Laborsystem überprüft.

Eingeschlossen wurden vier IgG-Serokonversionen, zwei IgM-Serokonversionen, 82 IgM-positive Fälle und 43 Fälle mit grenzwertigem IgM. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse ist in Abbildung 16 zu sehen.

1) IgG-Serokonversionen

Bei den IgG-Serokonversionen zeigte sich in einem Fall ein falscher Befund. Aus Kontrollen und Vorbefunden konnte eine Serokonversion während der Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Somit ergaben sich über den gesamten Zeitraum drei Serokonversionen. Das entspricht 0,15 % aller IgG-seronegativen Schwangeren, die in dem Zeitraum eine IgG-Testung erhielten. Allerdings wurde nur bei 797 Frauen ohne schützendes CMV-IgG eine Kontrolle veranlasst. Somit liegt die Serokonversionsrate bei 0,38 % der Frauen mit durchgeführten CMV-IgG-Kontrollen während der Schwangerschaft.

2) IgM positiv

Bei den IgM-positiven Fällen, bestätigten sich zehn CMV-Primärinfektionen. Eine genaue Aufschlüsselung der Fälle pro Abrechnungsziffer erfolgt in Tabelle 19 (siehe Seite 49). In 45 Fällen konnte eine Primärinfektion durch Kontrolluntersuchungen und/oder IgG-Aviditätsbestimmung im Zusammenhang mit der Schwangerschaftswoche ausgeschlossen werden. In 27 Fällen konnte weder der Ausschluss, noch die sichere Diagnose einer CMV-Primärinfektion erfolgen. In einigen Fällen fehlte der Hinweis auf die Schwangerschaftswoche und in elf Fällen erfolgte keine empfohlene Kontrolle oder IgG-Aviditätsbestimmung. Diese Fälle wurden im Folgenden als potentielle CMV-Primärinfektionen bezeichnet.

3) IgM grenzwertig

Bei den Fällen mit einem grenzwertigen IgM konnte eine Primärinfektion bestätigt werden. Bei 28 Patientinnen konnte die Primärinfektion (wie oben beschrieben) ausgeschlossen werden. Zudem gab es zwölf potentielle CMV-Primärinfektionen. In acht dieser Fälle fehlte die empfohlene Kontrolle und/oder Aviditätstestung.

Zudem zeigten sich hier zwei CMV-Testungen, die ohne Vorliegen einer Schwangerschaft erfolgten (siehe 2.3).

4) IgM-Serokonversionen

Bei den IgM-Serokonversionen konnte ein Fall als Primärinfektion ausgeschlossen werden. Der zweite Fall stellte eine potentielle CMV-Infektion dar.

In Summe ergaben sich 14 bestätigte CMV-Primärinfektionen. Das entspricht 0,37 % aller CMV-getesteten Frauen in dem genannten Zeitraum.

Hinzu kamen 40 potentielle Primärinfektionen, was einem Anteil von 1,05 % entspricht.

Als Worst Case wurden alle Fälle als Primärinfektion gewertet, in denen die Primärinfektion durch fehlende Kontrolluntersuchungen und/oder fehlende IgG-Aviditätstestung, beziehungsweise durch fehlende Angaben der Schwangerschaftsdauer nicht ausgeschlossen werden konnten. Im Worst Case ergaben sich damit 54 Primärinfektionen. Das entspricht einem Anteil von 1,42 % aller CMV-getesteten Frauen im untersuchten Zeitraum.

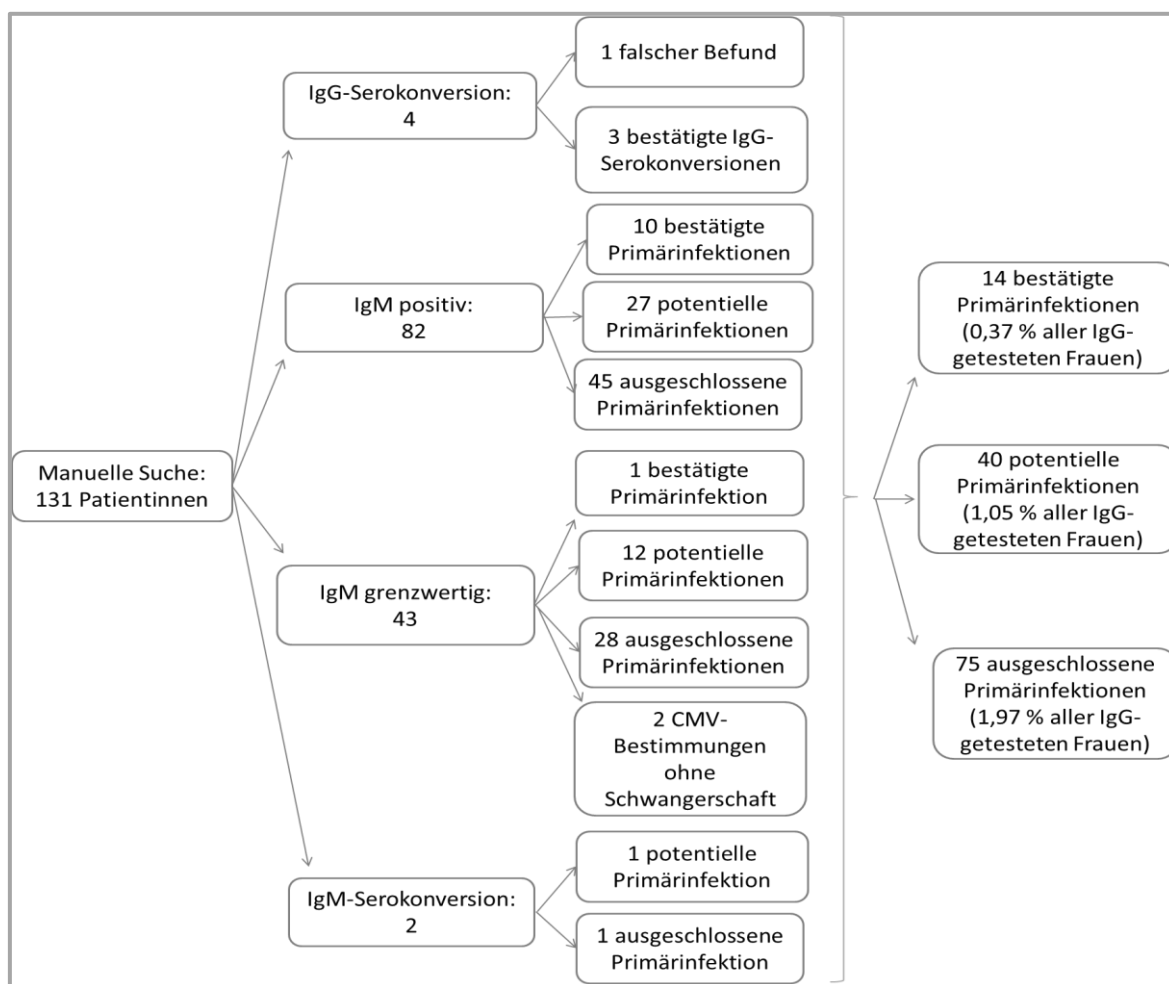


Abbildung 16 Ergebnisse der manuellen Suche und Eingrenzung der Primärinfektionen

(IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M)

Tabelle 19 zeigt die Anzahl der IgG-Bestimmungen pro Abrechnungsziffer, sowie jeweils die Fälle einer bestätigten und potentiellen Primärinfektion.

Die meisten IgG-Testungen erfolgten im Rahmen der IGeL. In 0,6 % der 2.710 IGeL CMV-Testungen konnte eine bestätigte und potentielle CMV-Primärinfektion serologisch nachgewiesen werden.

Bei den Privatversicherten erfolgten 270 CMV-Testungen. Der Anteil der bestätigten und potentiellen CMV-Primärinfektionen lag bei 2,2 %.

Durch die Krankenkasse wurden 669 IgG-Testungen ambulant abgerechnet. In 4,8 % zeigte sich serologisch eine bestätigte oder potentielle CMV-Primärinfektion.

Durch die Krankenhäuser erfolgten 143 CMV-IgG-Testungen. In 0,7 % konnte serologisch eine bestätigte oder potentielle CMV-Primärinfektion diagnostiziert werden.

Tabelle 19 Anzahl der IgG-Testungen pro Abrechnungsziffer und jeweilige Rate der Primärinfektionen

Abrechnung	n IgG-Bestimmungen	Bestätigte Primärinfektion	Kein Ausschluss möglich	Gesamt
Krankenkasse	669	8 = 1,2 %	24 = 3,6 %	32 = 4,8 %
Krankenhäuser	143	1 = 0,7 %	0	1 = 0,7 %
Privat	270	0	6 = 2,2 %	6 = 2,2 %
IGeL	2.710	5 = 0,2 %	10 = 0,4 %	15 = 0,6 %

(n: Anzahl; IgG: Immunglobulin G; IGeL: Individuelle Gesundheitsleistung)

4 Diskussion

4.1 CMV-Seronegativität

46 - 52 % aller 704 CMV-getesteten Frauen im gebärfähigen Alter waren CMV-seronegativ. In der Literatur wird der Anteil der seronegativen Frauen im gebärfähigen Alter auf 40 - 60 % in Deutschland geschätzt [6]. Mit dieser CMV-Seronegativitätsrate liegt die Region Mitteldeutschland im Bereich der CMV-Niedrigprävalenzländer [57].

In Sachsen-Anhalt ist somit die Hälfte aller Frauen im gebärfähigen Alter nicht durch protektive anti-CMV IgG geschützt. Sie haben das Risiko, während der Schwangerschaft an einer CMV-Primärinfektion zu erkranken. Die Frauen, die die protektiven CMV-IgG-Antikörper besitzen, haben zwar kein Risiko für eine Primärinfektion während der Schwangerschaft, aber das Risiko einer CMV-Reinfektion oder -Reaktivierung. Insbesondere bei Reinfektion oder Reaktivierung besteht für die Kinder die erhöhte Gefahr für Spätkomplikationen, die sich meist in einer Hörstörung manifestieren [7]. In den CMV-Niedrigprävalenzländern spielen die Beratung der Schwangeren und die Prävention eine bedeutende Rolle. Für eine adäquate Beratung ist die Kenntnis des CMV-Status zu Beginn der Schwangerschaft unabdingbar. Nur so können die gefährdeten CMV-seronegativen Frauen ausreichende Präventionsmaßnahmen treffen, um das Risiko einer Primärinfektion deutlich zu senken [69]. In den CMV-Hochprävalenzländern wie zum Beispiel Brasilien oder Indien mit einer CMV-Seroprävalenz > 90 %, gibt es zwar weniger CMV-Primärinfektionen, aber dafür spielt in diesen Ländern die CMV-Sekundärinfektion eine wichtige Rolle [57, 58].

4.2 Prävalenz der cCMV-Infektion

Die Prävalenz der cCMV-Infektion in der Neonatologie repräsentierte ein potentiell überschätztes Risiko, da die Fälle der klinisch relevanten cCMV-Infektionen nur auf die getesteten oder stationär betreuten Kinder bezogen wurden. Die Neonatologie stellte eine Risikopopulation dar. Hier gab es eine Akkumulation von kranken Kindern oder von Frühgeburten, die stationär betreut werden mussten. Schwer symptomatische Kinder mit angeborener cCMV-Infektion sind therapiebedürftig. Zudem kann die CMV-Infektion während der Schwangerschaft zur Frühgeburt führen [42]. Die errechnete Prävalenz von 0,86 % bildete demnach nicht die Gesamtprävalenz aller cCMV-Infektionen ab, sondern nur die therapiebedürftigen klinisch relevanten cCMV-Infektionen. Diese Zahl deckt sich mit dem Ergebnis einer anderen Untersuchung aus einer Intensivstation für

Neugeborene. Hier lag die Prävalenz der cCMV-Infektion bei den behandelten Kindern bei 0,8 % [93].

Um die Prävalenz der therapiebedürftigen schweren Fälle einer cCMV-Infektion zu erhalten, müssen die Fälle auf alle Lebendgeburten in diesem Zeitraum bezogen werden. Das ergab eine Prävalenz von 0,023 % aller Lebendgeburten. Dies stellt wiederum ein potentiell unterschätztes Risiko dar. Denn es wurden nur die Fälle berücksichtigt, in denen eine stationäre Therapie notwendig war. Nicht berücksichtigt wurden die gering symptomatischen oder asymptomatischen Kinder zum Zeitpunkt der Geburt, die eventuell noch Spätkomplikationen entwickeln. Da diese Kinder einen Großteil aller cCMV-Infektionen darstellen, wird die Gesamtprävalenz deutlich über 0,023 % (0,2 pro 1.000) liegen. Pro Jahr würden demzufolge in Deutschland (bezogen auf durchschnittlich 685.433 Lebendgeburten/Jahr zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2015 [94]) etwa 160 Kinder geboren, die an einer schweren, therapiebedürftigen klinisch relevanten cCMV-Infektion leiden. Unter diesen Umständen würden die Kinder nicht berücksichtigt, die gering symptomatisch und zeitgerecht entwickelt waren und nicht auf eine Therapie im Perinatalzentrum Level 1 angewiesen waren und somit stationär in einer anderen Kinderklinik betreut wurden. Eine retrospektive Studie in den USA zeigte, dass 0,122 % (1,2 pro 1.000) der Kinder im ersten Lebensmonat stationär wegen einer cCMV-Infektion betreut werden [95]. Da in den USA kein Screening der Kinder durchgeführt wurde, ist das eine unterschätzte Prävalenz aller cCMV-Infektionen. Ausgehend von diesen Zahlen, wären das in Deutschland mehr als 830 Kinder pro Jahr, die aufgrund einer klinisch relevanten cCMV-Infektion auf eine stationäre Betreuung angewiesen wären.

Die errechneten Prävalenzen aus dem NHS zeigten ein unterschätztes Risiko aller cCMV-Infektionen, denn es wurden nur die Kinder mit einer klinisch relevanten cCMV-Infektion eingeschlossen, die eine angeborene Hörstörung hatten oder in den ersten drei Lebensjahren eine Hörstörung entwickelten. Ausgeschlossen wurden die Kinder, die keine Hörstörung entwickelten, aber trotzdem an einer klinisch relevanten oder subklinischen cCMV-Infektion litten. In einer Meta-Analyse und einem Review konnte gezeigt werden, dass nur etwa ein Drittel der symptomatisch CMV-infizierten Kinder eine Hörstörung haben. Von den zunächst asymptomatisch infizierten Kindern sind es nur 10 % der Kinder. Insgesamt gehen 12,6 % aller cCMV-Infektionen mit einer Hörstörung einher [7, 96, 96]. Die durch das NHS berechnete Prävalenz der cCMV-Infektionen ist folglich eine weit unterschätzte Prävalenz, da insgesamt 85 - 90 % der infizierten Kinder keine Hörstörung entwickeln, beziehungsweise die Hörstörung erst im Verlauf auftritt [97]. 15 - 25 % der angeborenen und entwickelten Hörstörungen bis zum vierten Lebensjahr sind CMV-bedingt. Von den 122 Kindern, die im NHS und bis zum dritten Lebensjahr eine Hörstörung

aufwiesen, hätten nach dieser Rechnung 18 bis 31 Kinder eine cCMV-Infektion. Retrospektiv konnten nur 15 Kinder mit einer SNHL in Kombination mit einer gesicherten positiven prä- oder postnatalen Infektionsanamnese registriert werden. Das heißt, 12,3 % aller Kinder mit einer Hörstörung, hatten eine CMV-bedingte SNHL. 0,04 % der Lebendgeburten in diesen beiden Geburtsjahrgängen hatten eine CMV-bedingte Hörstörung. Dies stimmt mit den Zahlen aus einer Meta-Analyse überein, die zeigt, dass 0,05 % der Lebendgeburten von einer CMV-bedingten Hörstörung betroffen sind [7]. Da viele Fälle einer cCMV-Infektion ohne Screening nicht diagnostiziert werden, sind deutlich mehr als 0,04 % der Lebendgeburten betroffen und deutlich mehr als 12,3 % der Hörstörungen durch CMV verursacht. Die cCMV-Infektion spielt in der Genese der SNHL eine weitaus größere Rolle als bisher angenommen [98]. Der genaue Anteil kann durch retrospektive Studien nicht bestimmt werden.

Aus den registrierten cCMV-Fällen in den SPZs und im Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, resultierte eine ähnliche Prävalenz. Es wurden nur die schwersten klinisch relevanten cCMV-Fälle registriert. Somit war die errechnete Prävalenz von 0,008 - 0,009 % ein deutlich unterschätztes Risiko. Nicht berücksichtigt wurden die gering symptomatischen oder subklinisch infizierten Kinder. Diese Fälle stellen dennoch den Großteil aller angeborenen CMV-Infektionen dar. Die Prävalenz der cCMV-Infektionen liegt somit deutlich über 0,009 %. Ausgehend von den Zahlen des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt, würden jährlich etwa 55 Kinder in ganz Deutschland an einer schweren CMV-Infektion leiden. Da die Mortalitätsrate bei diesen schwerst-symptomatischen Kindern bei 36 % lag, würden 20 dieser Kinder nicht lebend auf die Welt kommen oder innerhalb der ersten Lebensstage an den Folgen der angeborenen Infektion sterben. Da es momentan kein vorgeschriebenes CMV-Screening in der Schwangerschaft oder bei Neugeborenen gibt, ist die Dunkelziffer dieser schweren cCMV-Infektionen und der CMV-bedingten Todesfälle vermutlich sehr hoch. Eine prospektive Studie zeigte eine Mortalitätsrate von 12 % bei den symptomatischen cCMV-Infektionen [99]. Die sehr hohe Mortalitätsrate bei den Fällen im Fehlbildungsmonitoring zeigt, dass nur die schwerst-symptomatischen Kinder auf CMV getestet werden. Bei Kindern, die erst im Laufe der ersten Lebensjahre psychomotorische oder kognitive Einschränkungen entwickeln, kann eine angeborene CMV-Infektion im Nachhinein nicht diagnostiziert werden und diese Fälle fehlen dann bei den registrierten klinisch relevanten cCMV-Infektionen im Fehlbildungsmonitoring. Zwei retrospektive Studien zeigten, dass die cCMV-Infektionen und deren schwerste Folgen wie zum Beispiel eine Tot- oder Fehlgeburt unterschätzt werden. Tot- und Fehlgeburten wurden bei einer Autopsie auf eine cCMV-Infektion getestet. In 9 - 15 % der Fälle konnte CMV-DNA nachgewiesen werden [100, 101]. Die tatsächliche Anzahl der

Tot- und Fehlgeburten, die durch eine cCMV-Infektion bedingt sind, ist somit wahrscheinlich sehr hoch.

Im CMV-Screening der UFK Magdeburg gab es 20 Fälle einer CMV-Infektion. Da in dieser Studie vom höchsten Risiko für das ungeborene Kind ausgegangen wurde und eine retrospektive Differenzierung in Primär- und Sekundärinfektion nicht möglich war, wurden alle CMV-Infektionen während der Schwangerschaft als Primärinfektion eingestuft. Mit diesen Zahlen ließ sich die Prävalenz der kongenitalen CMV-Infektion nicht direkt bestimmen. Es waren aber Hochrechnungen möglich, die die Obergrenze der zu erwartenden CMV-Fälle darstellen. Bei den CMV-Primärinfektionen während der Schwangerschaft liegt die intrauterine Virustransmission bei bis zu 50 % der Fälle [9]. Es würde somit bei 22 pro 1.000 Lebendgeburten eine angeborene CMV-Infektion erwartet werden. Diese hochgerechnete Prävalenz stellt allerdings ein überschätztes Risiko dar, denn die 20 serologisch gesicherten CMV-Infektionen sind die Summe aus Primär- und Sekundärinfektionen. Die Virustransmissionsrate bei Sekundärinfektionen ist deutlich geringer als bei einer Primärinfektion [9, 20]. Somit liegt die tatsächliche Prävalenz der klinisch relevanten und der subklinischen cCMV-Infektionen unter 2,2 %.

In der UFK gab es zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2014 (unabhängig vom CMV-Screening) 39 serologisch gesicherte CMV-Infektionen während der Schwangerschaft. Gerechnet auf alle stationär betreuten Schwangeren in diesem Zeitraum, wurde bei einer Virustransmissionsrate von 50 % eine Prävalenz der cCMV-Infektion von 0,23 % erwartet. Eine CMV-Serologie erfolgte bei Symptomen der Mutter oder bei pränatalen Auffälligkeiten des Kindes. Insgesamt wurden in dem Zeitraum 8.650 Schwangere stationär in der UFK betreut. Bei 502 Patientinnen erfolgte eine CMV-Diagnostik bei Verdacht auf eine Infektion. Somit wurden etwa 94 % der stationär betreuten Schwangeren nicht auf eine CMV-Infektion getestet. Es ist unmöglich, alle CMV-Infektionen während der Schwangerschaft zu detektieren, wenn die Diagnostik nur bei Symptomen der Mutter oder des Kindes erfolgt. Die Mütter zeigen, häufig keine oder nur eine leichte Symptomatik [102]. Zudem weisen nur 15 - 40 % der infizierten Kinder pränatale sonographische Auffälligkeiten auf [40]. Obwohl die 39 serologisch gesicherten CMV-Infektionen sowohl Primär- als auch Sekundärinfektionen waren, stellten die 0,23 % eine deutlich unterschätzte Prävalenz der cCMV-Infektionen dar. Die Fälle ohne pränatale Auffälligkeiten können ohne CMV-Screening nicht detektiert werden. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die cCMV-Infektion somit im klinischen Alltag unterdiagnostiziert wird [103, 104]. Die Prävalenz aller angeborenen CMV-Infektionen liegt folglich deutlich über 0,23 %. Die einzige Möglichkeit, alle CMV-Fälle zu diagnostizieren, wäre ein einheitliches CMV-Screening für alle

Schwangeren. Nur so wäre auch eine langfristige Betreuung von cCMV-infizierten Neugeborenen möglich.

Die CMV-Serologien der UFK und das CMV-Screening zeigten, dass eine komplette und ausreichende Diagnostik in den meisten Fällen nicht erfolgte. Die Differenzierung in Primär- und Sekundärinfektionen war retrospektiv anhand der vorliegenden Serologien und Akten nicht möglich. Erneute Probeentnahmen bei grenzwertigen anti-CMV IgM-/IgG-Befunden, wurden aus verschiedenen Gründen (zeitnahe oder externe Entbindung, Entlassung der Mutter) nicht durchgeführt. Ebenso erfolgte nur in den wenigsten Fällen eine IgG-Aviditätstestung. Zum jetzigen Zeitpunkt spielt die eindeutige Differenzierung in Primär- oder Sekundärinfektionen eine untergeordnete Rolle, denn eine postnatale Therapie erhalten nur die Kinder, die bei der Geburt schwer symptomatisch sind [105]. Im Falle einer Therapie, die ohne Nebenwirkungen für alle infizierten Kinder (symptomatisch und asymptomatisch) zugänglich wäre, muss das Risikobewusstsein für die Kinder von sekundär-infizierten Schwangeren und Spätkomplikationen bei asymptomatischen Neugeborenen vorhanden sein. Die Spätkomplikationen der bei Geburt asymptomatischen Kinder sind nicht zu unterschätzen. 5 - 10 % entwickeln im Verlauf eine SNHL oder geistige Retardierung [6]. Ebenso entwickeln 8 - 12 % der Kinder von sekundär CMV-infizierten Schwangeren Spätkomplikationen [4]. Diese Kinder können nur durch ein CMV-Screening und eine nebenwirkungsarme Therapie vor den Spätfolgen bewahrt werden.

4.3 Fall-Kontroll-Studie

Die Fallgruppe hatte einen signifikant kleineren Kopfumfang als die Kontrollgruppe. Ein mögliches Symptom einer cCMV-Infektion ist die Mikrozephalie. Dieser signifikante Unterschied beim Kopfumfang wäre auf jeden Fall zu erwarten gewesen, wenn die Fallgruppe vollständig aus CMV-Primärinfektionen während der Schwangerschaft bestanden hätte. Hier ist das Auftreten der Symptome deutlich höher als bei Sekundärinfektionen. Umso wichtiger ist demzufolge der signifikante Unterschied einer Fallgruppe, die aus CMV-Primär- und -Sekundärinfektionen besteht. Dies kann darauf hindeuten, dass deutlich mehr CMV-Primärinfektionen vorliegen als klinisch angenommen wurden. Auf der anderen Seite könnte es aber auch zeigen, dass mehr Kinder von sekundär CMV-infizierten Müttern schwerwiegende Symptome aufweisen als bisher bekannt ist. Unter diesen Umständen wird die Bedeutung einer vollständigen Diagnostik deutlich und sollte ebenso Motivation für eine prospektive Studie sein, um genaue Zahlen der Primär- und Sekundärinfektionen und der jeweiligen Symptom-Häufigkeit zu eruieren.

Ebenfalls zeigte sich ein signifikant kleinerer Wert in der Geburtslänge der Fallgruppe. Verbunden mit dem tendenziell geringeren Gewicht in der Fallgruppe, ist dies ein Hinweis auf SGA in der Fallgruppe.

Dies ist ein Symptom einer symptomatischen cCMV-Infektion. Da die Fallgruppe aus Kindern von Müttern mit CMV-Primär- und Sekundärinfektion während der Schwangerschaft bestand, ist von zwei Ursachen auszugehen. Entweder liegen mehr klinisch relevante Primärinfektionen vor als bisher geschätzt oder die Kinder sekundär infizierter Mütter zeigen häufiger klinische Symptome als bisher angenommen.

Auch im APGAR-Wert zeigten sich signifikant geringere Werte in der Fallgruppe. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Kinder von CMV-infizierten Müttern unter einer Anpassungsstörung in den ersten Lebensminuten leiden, die klinisch relevant ist.

Der signifikante Unterschied bezüglich der vorherigen Lebendgeburten war zu erwarten. Die Mütter in der Fallgruppe hatten mehr vorherige Lebendgeburten. Da Kleinkinder das CMV ausscheiden können, sind sie eine Hauptinfektionsquelle für die Schwangeren. Die Schwangeren mit mehr Kleinkindern im Haushalt, hatten ein höheres Risiko für eine CMV-Primär- oder - Sekundärinfektion als die Frauen mit weniger vorherigen Lebendgeburten und somit weniger Kontakt zu Kleinkindern. Der aufgezeigte signifikante Unterschied macht deutlich, dass die Schwangeren zu wenig über CMV wussten und keine oder nur ungenügende hygienische Maßnahmen zur Prävention treffen konnten. Im klinischen Alltag muss mehr Aufklärung zur Prävention betrieben werden.

Der signifikante Unterschied bezüglich der Anzahl der stationären Tage ohne Geburt lässt sich durch die Auswahl der Kontrollen erklären. In der Kontrollgruppe waren höhere Werte zu finden. Die Kontrollen wurden aus den stationär betreuten schwangeren Patientinnen der UFK ausgewählt. Somit stellten diese Kontrollen keine gesunde Population dar. Sie verbrachten mehr Tage stationär als die Fallgruppe.

Diese Tatsache hebt die Bedeutung der signifikanten Unterschiede in den Geburtsparametern der Kinder hervor. Trotz „kranker“ Kontrollgruppe zeigten sich signifikante Unterschiede, die für eine CMV-Infektion sprechen.

Bei den Ergebnissen des Chi-Quadrat-Tests ist anzunehmen, dass es mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % keinen Zusammenhang zwischen einer cCMV-Infektion und dem Entbindungsmodus, der vorliegenden Fehlbildungen zum Zeitpunkt der Geburt und zum Vorliegen einer Risikoschwangerschaft gibt. Dies lässt sich durch die Auswahl der Kontrollen erklären. Alle Kontrollen stammen aus dem Kollektiv der Schwangeren, die in der UFK während der Schwangerschaft auf eine CMV-Infektion getestet wurden. Diese Frauen wurden entweder vor der 34. SSW stationär betreut oder hatten nach der 34. SSW auffällige Befunde, die Anlass einer

CMV-Diagnostik waren. Die Serologien bestätigten keine CMV-Infektion, sodass andere Ursachen/Krankheiten für die Erkrankungssymptome angenommen werden mussten. Da die Kontrollgruppe kein gesundes Kollektiv darstellte, war kein Unterschied im Hinblick auf diese Parameter in der Fall- und Kontrollgruppe zu erwarten.

4.4 Medizinisches Labor Schenk/Ansorge

Mit einer Seroprävalenz von etwa 46 % (Seronegativitätsrate 53,6 %) findet sich eine Übereinstimmung mit Daten aus anderen deutschen Studien und eine Übereinstimmung mit den Daten aus der UFK und dem Betriebsarzt Kollektivum. Hier liegt die CMV-Seroprävalenz zwischen 42 % und 52 % [13, 17, 18]. Das heißt, etwa die Hälfte aller Schwangeren hat das Risiko, während der Schwangerschaft an einer CMV-Primärinfektion zu erkranken.

Nur 3.800 der 19.511 betreuten Schwangeren erhielten eine CMV-Testung. Das entspricht einem Anteil von 19,5 %. In Frankreich wurde in einer großen Population der Kosten-effektivste Weg zur Senkung der Serokonversionsrate ermittelt. Ein routinemäßiges Screening und nachfolgende Impfung der seronegativen Frauen, war die Kosten-effektivste Möglichkeit [72]. Im Hinblick auf dieses Ergebnis ist ein Anteil der getesteten Frauen von 19,5 % viel zu gering.

3,8 % der CMV-IgG-Testungen wurden durch Krankenhäuser veranlasst. Ein Vergleich mit dem Anteil von Toxoplasmose Testungen durch Krankenhäuser wäre sinnvoll, um den Anteil als hoch oder gering einschätzen zu können. Auffällig ist, dass die Rate der Primärinfektionen bezogen auf die IgG-Bestimmungen im Krankenhaus mit 0,7 % annähernd der Rate der IGeL-Testungen entspricht. Bezogen auf die Anzahl der Testungen, wäre eine deutlich höhere Infektionsrate zu erwarten gewesen. Dies ist bei den Bestimmungen durch die Krankenkassen (veranlasst im ambulanten Sektor) deutlich zu sehen. In 4,8 % der IgG-Testungen konnte eine CMV-Primärinfektionsrate nicht ausgeschlossen werden.

Umfangreiche Infektionsserologien bei behandlungsbedürftigen Schwangeren zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme könnten ein Grund für die geringe Detektionsrate durch die Krankenhäuser sein. Das heißt, dass die CMV-Testung im Krankenhaus mehr einem Screening entspricht, als dass CMV-spezifische Symptome bei Mutter oder Kind vorliegen, die eine CMV-Testung begründen.

Bisher liegen keine Daten zur Inanspruchnahme der CMV-Testung als IGeL in Deutschland vor. Lediglich 15 % der gesetzlich versicherten Schwangeren nahmen die IGeL in dem untersuchten Zeitraum in Anspruch. Eine mögliche Ursache dieser geringen Inanspruchnahme könnte in den Kosten der IGeL liegen, die viele Schwangere nicht aufbringen können oder wollen. Im Medizinischen Labor Schenk/Ansorge werden etwa viermal so viele Toxoplasmose-Testungen wie CMV-Testungen durchgeführt (nach interner Auswertung im Medizinischen Labor und mündlicher

Auskunft). Die Kosten der Toxoplasmose-Testung als IGeL sind höher als die Kosten der CMV-Testung. Hiermit lässt sich der finanzielle Aspekt als Argument für die geringe Inanspruchnahme entkräften. Sonst wäre anzunehmen, dass weniger Frauen die Toxoplasmose-Testung als CMV-Testung in Anspruch nehmen.

Die Ursache wird am wahrscheinlichsten in der mangelnden Aufklärung der Schwangeren liegen. Studien konnten bereits zeigen, dass nur wenige Frauen von einer CMV-Infektion gehört haben und seltener Krankheiten während der Schwangerschaft wesentlich bekannter sind [89, 106]. Bei mangelnder Aufklärung entfallen die Hygienemaßnahmen zur Reduktion der CMV-Infektionsrate. Es konnte gezeigt werden, dass Hygienemaßnahmen die Serokonversionsrate während der Schwangerschaft senken und somit auch die Rate der cCMV-Infektionen gesenkt wird [22, 69]. Angesichts der sich entwickelnden Therapiemöglichkeiten und im Hinblick auf die Reduktion der Infektionsrate durch Hygienebelehrungen stellt die Aufklärung über CMV-Infektionen bei Schwangeren den wichtigsten Parameter zur Senkung der Krankheitsbelastung durch CMV dar.

In anderen europäischen Ländern ist die CMV-Testung meist auch eine Zusatzuntersuchung, die die Frauen selbst bezahlen müssen. Eine Studie aus Italien zeigte, dass dort trotz finanzieller Eigenleistung etwa 75 % der Schwangeren die CMV-Testung in Anspruch nahmen. Die Zahl stieg im Untersuchungszeitraum (2007-2014) von 60 % auf fast 96 % [107]. Dies ist vermutlich auf eine bessere Aufklärung und ein steigendes Risikobewusstsein zurückzuführen. Trotz geringerer Seronegativitätsrate (35 %) ließen sich mehr Frauen auf CMV testen.

Bei 0,37 % der untersuchten Schwangeren, konnte eine CMV-Primärinfektion während der Schwangerschaft diagnostiziert werden. Da keine verifizierten Daten dazu aus Deutschland vorliegen, konnte keine Einordnung dieser Zahl erfolgen.

In Deutschland gibt es keine validen Daten zur Serokonversionsrate. In den AWMF Leitlinien wird die Serokonversionsrate auf 0,5 % geschätzt [22]. Die ermittelte Serokonversionsrate von 0,38 % liegt etwas unterhalb der geschätzten Werte für Deutschland. Hier kann von einer unterschätzten Rate ausgegangen werden, da nicht alle Schwangeren kontrolliert wurden. In anderen europäischen Ländern wird die Serokonversionsrate zwischen 0,3 % und 2,0 % angegeben [107–110]. Die Ergebnisse aus dem Labor Schenk/Ansorge liegen somit im unteren Bereich der Angaben für Europa. Eine genaue Angabe der Serokonversionsrate wäre nur durch eine prospektive Studie zu ermitteln, wenn die Frauen schon vor der Schwangerschaft auf CMV-IgG getestet werden und regelmäßig Kontrollen erhalten. Nur so sind tatsächlich alle Serokonversionen detektierbar.

1,42 % der untersuchten Schwangeren hätten im Worst Case eine CMV-Primärinfektion.

In 19 von 39 Fällen wurde eine Kontrolle des IgM/IgG oder eine IgG-Aviditätsbestimmung empfohlen, die nicht im Medizinischen Labor Schenk/Ansorge durchgeführt wurde. Das heißt nur

in etwa 50 % der Fälle wurde eine angeratene Kontrolle zur sicheren Detektion einer CMV-Infektion veranlasst. Mögliche Ursache könnte ein Arztwechsel während der Schwangerschaft sein oder eine Kontrolle im Krankenhaus, sodass die Kontrollen in ein anderes Labor gesandt wurden. Im Hinblick auf die Größe des Medizinischen Labors (siehe 2.3, ab Seite 27) und breite Streuung der Einsender kann dieser Grund nicht die einzige Ursache sein.

Wahrscheinlich ist, dass viele betreuende Ärzte im ambulanten Sektor die Kontrollen nicht veranlasst haben. Das Risikobewusstsein unter den behandelnden Ärzten für eine CMV-Infektion während der Schwangerschaft ist in Frage zu stellen. In einer Studie aus den USA konnte gezeigt werden, dass nur wenige Frauen über CMV aufgeklärt werden. Nur 6 % der Befragten gaben an, dass ein Gesundheitsdienstleister mit ihnen über CMV gesprochen habe [106]. Um die Rate der CMV-Infektionen zu senken, muss das Risikobewusstsein der behandelnden Ärzte gesteigert werden, damit die erforderliche Aufklärung der Schwangeren erfolgen kann.

In anderen Ländern wird bereits viel Aufklärungsarbeit geleistet, um die Anzahl der betroffenen Kinder zu senken [111, 112].

4.5 Fazit und Ausblick

3 wichtige Kernaussagen der retrospektiven Arbeit lassen sich formulieren:

1. Die Prävalenz der cCMV-Infektion in Sachsen-Anhalt kann durch eine retrospektive Auswertung der einzelnen Stichproben lediglich auf einen breiten Bereich geschätzt werden. Durch die hohe Anzahl von subklinischen cCMV-Infektionen und durch die nicht diagnostizierten Fälle einer cCMV-Infektion gibt es einen großen Graubereich (Abbildung 17). Die tatsächliche Prävalenz der cCMV-Infektion in Sachsen-Anhalt liegt zwischen 0,23 % und 2,2 % und kann nur durch eine prospektive Studie eindeutig bestimmt werden.

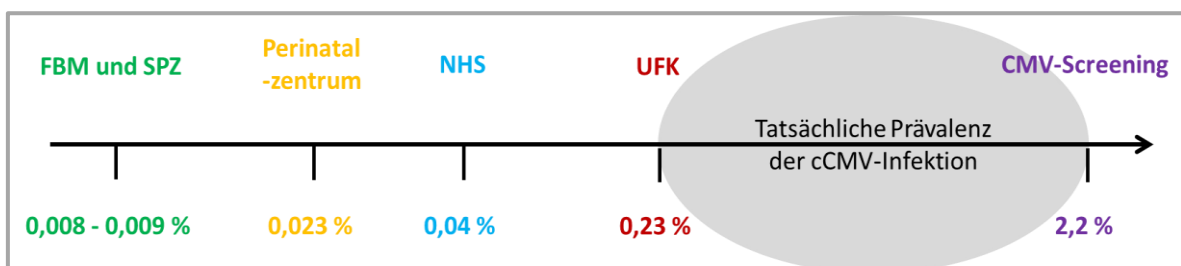


Abbildung 17 Darstellung der ermittelten und tatsächlichen Prävalenzen der cCMV-Infektion

(FBM: Fehlbildungsmonitoring; SPZ: Sozialpädiatrisches Zentrum; NHS: Neugeborenen Hörscreening; UFK: Universitätsfrauenklinik; cCMV: kongenitale CMV; CMV: Cytomegalievirus)

2. Um alle Fälle einer cCMV-Infektion zu erkennen, sollte ein allgemeines Screening der Schwangeren oder ein einheitliches Screening der Neugeborenen durchgeführt werden. Ohne Screening können die subklinischen Verläufe und gering symptomatischen Kinder nicht entdeckt

werden. Im Falle einer effektiven pränatalen Therapie ohne große Nebenwirkungen, müssten alle Primär- und Sekundärinfektionen erkannt werden, um rechtzeitig die Therapie einzuleiten. Es müssen zum Zeitpunkt der Geburt alle cCMV-Infektionen bekannt sein, wenn eine postnatale Therapieoption ohne großes Toxizitätsprofil zur Verfügung steht und die symptomatisch und asymptomatisch infizierten Kinder dadurch vor Spätkomplikationen bewahrt werden könnten.

3. Die Stichproben aus der Frauenklinik zeigen, dass die cCMV-Infektion im klinischen Alltag unterschätzt wird. Das Risikobewusstsein für eine cCMV-Infektion und deren Spätkomplikationen ist zu gering. Das zeigte auch die Fall-Kontroll-Studie. So zeigten die Neugeborenen der infizierten Mütter einen signifikanten Unterschied zu der Kontrollgruppe in der klinischen Symptomatik. Eine ausreichende Diagnostik erfolgte in den meisten Fällen nicht. Die Daten aus dem Medizinischen Labor Schenk/Ansorge bekräftigen diese Ergebnisse. Nur die Hälfte der empfohlenen Kontrollen wurde durchgeführt. Im Hinblick auf die bereits möglichen Therapieansätze und eine Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten muss die Diagnostik vollständig durchgeführt werden.

Die geringe Inanspruchnahme der CMV-Testung als IGeL verdeutlicht, dass die Aufklärung nicht adäquat und damit das Risikobewusstsein für eine CMV-Infektion zu gering ist. Da die cCMV-Infektion unterdiagnostiziert und unterschätzt ist, muss das Risikobewusstsein im klinischen und ambulanten Bereich der Schwangerenbetreuung gestärkt werden. Nur so ist auch eine ausreichende Beratung und Prävention möglich, um die Zahl cCMV-Infektionen zu reduzieren.

Die retrospektive Auswertung der verschiedenen Datenquellen ermöglichte eine Hochrechnung der Prävalenz. Die seltenen Fälle einer CMV-Infektion und die Tatsache, dass eine CMV-Testung während der Schwangerschaft nicht von den Krankenkassen übernommen wird und daher eine IGeL darstellt, erschweren die genauere Einordnung der Zahlen. Eine prospektive Studie zur Bestimmung der tatsächlichen Serokonversionsrate, CMV-Primärinfektionsrate und Rate der cCMV-Infektion ist ein Ziel, das unbedingt angestrebt werden sollte. Vor allem bei möglichen Therapieoptionen stellt der geringe Kenntnisstand über CMV sowohl bei Frauen als auch bei den behandelnden Ärzten ein großes Problem dar.

In der Arbeitsgruppe wurde bereits aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit eine multizentrische Befragung in den Geburtskliniken Magdeburg und Halle begonnen. Es werden Daten zum Kenntnisstand über Infektionen in der Schwangerschaft und über die Aufklärungsarbeit im ambulanten Sektor erhoben.

5 Zusammenfassung

Die cCMV-Infektion ist die häufigste nicht-impfpräventive angeborene Viruserkrankung weltweit [2]. Die cCMV-Infektion kann mit einer psychomotorischen und kognitiven Entwicklungsstörung und einem Sehverlust, sowie SNHL assoziiert sein [89]. Die Prävalenz der cCMV-Infektion wird weltweit auf 0,58 - 0,7 % geschätzt [7, 8]. In Deutschland liegt die Prävalenzrate schätzungsweise bei 0,2 - 0,5 % [4, 10].

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von acht verschiedenen Datenquellen, um die Seronegativitätsrate der Frauen im gebärfähigen Alter zu bestimmen und die Prävalenz der klinisch relevanten cCMV-Infektionen in Sachsen-Anhalt zu bestimmen beziehungsweise die CMV-Primärinfektionsrate während der Schwangerschaft zu bestimmen. Ausgewertet wurden insgesamt Daten im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 30.04.2018. Zusätzlich erfolgte eine Fall-Kontroll-Studie mit einem Patientenkollektiv aus den vorhandenen Stichproben. Untersucht wurden Daten aus der UFK Magdeburg, dem CMV-Screening, dem Perinatalzentrum Level 1 des UKM, dem NHS und FBM Sachsen-Anhalt und den SPZs Halle und Magdeburg, als auch Daten aus dem Medizinischen Labor Schenk/Ansorge.

Die Prävalenz der einzelnen Gruppen zeigen über- und unterschätzte Prävalenzen. Retrospektiv konnte die genaue Prävalenz nicht bestimmt werden. Sie lag bei dieser Studie zwischen 0,23 % und 2,2 %.

Mit den Daten aus dem Medizinischen Labor Schenk/Ansorge konnte die Seronegativitätsrate, die Inanspruchnahme der CMV-Testung als IGeL und die Rate der CMV-Primärinfektionen während der Schwangerschaft bestimmt werden. Nur etwa 15 % der schwangeren Frauen nahmen die CMV-Testung als IGeL in Anspruch. Die Rate der CMV-Primärinfektionen während der Schwangerschaft lag in der Studienpopulation bei 1,42 %.

Die Seronegativitätsrate der Frauen im gebärfähigen Alter lag bei allen Quellen zwischen 46 % und 54 %.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die tatsächliche Prävalenz der cCMV-Infektion nur durch eine prospektive Studie bestimmt werden kann und alle cCMV-Infektionen nur durch ein Screening der Mutter oder der Neugeborenen erkannt werden können.

Die Stichproben aus der Frauenklinik und dem Medizinischen Labor Schenk/Ansorge zeigten deutlich, dass das Risikobewusstsein für die cCMV-Infektion und deren Spätkomplikationen im klinischen Alltag zu gering ist. Die signifikanten Unterschiede bezüglich der klinischen Symptomatik zum Zeitpunkt der Geburt in der Fall-Kontroll-Studie zeigten aber, dass die cCMV-Infektion eine klinische Problematik darstellt.

6 Literaturverzeichnis

1. Neu N, Duchon J, Zachariah P (2015) TORCH infections. *Clin Perinatol*(42): 77–103
2. Numazaki K CS (1997) Current aspects of diagnosis and treatment of cytomegalovirus infections in infants. *Clin Diagn Virol*(8): 169–181
3. Dioverti MV RRR (2016) Cytomegalovirus. *Microbiol Spectr*(4): 1–26. doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015
4. Hamprecht K JG (2007) Humanes Cytomegalovirus und kongenitale Infektion (Human cytomegalovirus and congenital virus infection). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*(11): 1379–1392. doi: 10.1007/s00103-007-0194-x
5. Thomas L (2012) Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 8, pp. 2061-2063, vol 2. TH-Books-Verlags-Gesellschaft, Frankfurt/Main
6. Meyer-Wittkopf M (2015) Die Cytomegalie-Infektion in der Schwangerschaft. *Hebamme* 28(02): 90–96. doi: 10.1055/s-0035-1547437
7. Goderis J, Leenheer E, Smet K et al. (2014) Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics*(5): 972–982. doi: 10.1542/peds.2014-1173
8. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS (2007) New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*(5): 355–363. doi: 10.1002/rmv.544
9. Ornoy A DO (2006) Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 21(4): 399–409. doi: 10.1016/j.reprotox.2005.02.002
10. Vochem M (2003) CMV-Infektionen bei Neugeborenen: Prävalenz, Diagnostik und Therapie (CMV infections of the neonate: prevalence, diagnosis, therapy). *Z Geburtshilfe Neonatol* 207(3): 114–118. doi: 10.1055/s-2003-40978
11. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB (2010) Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*(20): 202–213
12. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ (2010) Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. *Clin Infect Dis* 50(11): 1439–1447. doi: 10.1086/652438
13. Lachmann R, Loenenbach A, Waterboer T et al. (2018) Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany. *PLoS ONE* 13(7): 1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0200267

14. Lübeck PR, Doerr HW, Rabenau HF (2010) Epidemiology of human cytomegalovirus (HCMV) in an urban region of Germany: what has changed? *Med Microbiol Immunol* 199(1): 53–60. doi: 10.1007/s00430-009-0136-3
15. Griffiths P BC (1984) A prospective study of primary cytomegalovirus infection during pregnancy: final report. *Br J Obstet Gynaecol*(91): 307–315
16. Munro SC, Hall B, Whybin LR et al. (2005) Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. *J Clin Microbiol* 43(9): 4713–4718. doi: 10.1128/JCM.43.9.4713-4718.2005
17. Enders G, Bäder U, Bartelt U et al. (2003) Zytomegalievirus- (CMV-) Durchseuchung und Häufigkeit von CMV-Primärinfektionen bei schwangeren Frauen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 46(5): 426–432. doi: 10.1007/s00103-003-0602-9
18. Enders G, Daiminger A, Lindemann L et al. (2012) Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in pregnant women, bone marrow donors and adolescents in Germany, 1996-2010. *Med Microbiol Immunol* 201(3): 303–309. doi: 10.1007/s00430-012-0232-7
19. Wicker S, Friedrichs I, Rabenau HF (2012) Seroprävalenz von Antikörpern gegen schwangerschaftsrelevante virale Infektionserreger bei Mitarbeiterinnen im Gesundheitswesen (Seroprevalence of antibodies against infectious pathogens relevant to pregnancy among healthcare workers). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55(8): 923–929. doi: 10.1007/s00103-012-1509-0
20. Naing ZW, Scott GM, Shand A et al. (2016) Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 56(1): 9–18. doi: 10.1111/ajo.12408
21. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB et al. (2006) Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 35(2): 216–220. doi: 10.1016/j.jcv.2005.09.015
22. Gesellschaft für Virologie (GfV), Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten (2014) Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen, S2k-Leitlinien, AWMF: 179–203
23. Meyer-Wittkopf M, Buxmann H, Gonser M et al. (2009) Neues zur prä- und perinatalen Cytomegalovirus-Infektion. *Frauenarzt*(6): 525–527
24. Revello M (2004) Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 29(2): 71–83. doi: 10.1016/j.jcv.2003.09.012

25. Britt W (2015) 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* 204(3): 263–271. doi: 10.1007/s00430-015-0399-9
26. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M et al. (2008) New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 41(3): 192–197. doi: 10.1016/j.jcv.2007.10.015
27. Gaytant MA, Steegers E, Semmekrot BA et al. (2002) Congenital cytomegalovirus infection: Review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv*(57): 245–256
28. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG et al. (2013) A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn* 33(8): 751–758. doi: 10.1002/pd.4118
29. Kainer F (2012) *Facharzt Geburtsmedizin*, 2, pp. 676–725. Elsevier GmbH, München
30. Nigro G (2003) Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG* 110(6): 572–577. doi: 10.1016/S1470-0328(03)01902-5
31. Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS (2011) Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 21(4): 240–255. doi: 10.1002/rmv.695
32. Kagan KO, Goelz R, Hamprecht K (2016) Cytomegalovirusinfektion in der Schwangerschaft. *Gynäkologe*(8): 3–10
33. Pass RF, Anderson B (2014) Mother-to-child transmission of Cytomegalovirus and prevention of congenital infection. *J Pediatric Infect Dis Soc* 3(Suppl 1): S2-S6. doi: 10.1093/jpids/piu069
34. Britt, W, Wilson C, Nizet V et al. (2014) *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn*, 8, pp. 724-781. Elsevier Health Care
35. Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G et al. (2008) Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol* 41(3): 198–205. doi: 10.1016/j.jcv.2007.12.005
36. Maschmann J, Hamprecht K, Dietz K et al. (2001) Cytomegalovirus infection of extremely low-birth weight infants via breast milk. *Clin Infect Dis*(33): 1998–2003
37. Josephson CD, Caliendo AM, Easley KA et al. (2014) Blood transfusion and breast milk transmission of cytomegalovirus in very low-birth-weight infants: a prospective cohort study. *JAMA pediatr* 168(11): 1054–1062. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1360
38. Martins-Celini FP, Yamamoto AY, Passos DM et al. (2016) Incidence, risk factors, and morbidity of acquired postnatal Cytomegalovirus infection among preterm infants fed maternal milk in a highly seropositive population. *Clin Infect Dis* 63(7): 929–936. doi: 10.1093/cid/ciw394

39. Enders G, Daiminger A, Bäder U et al. (2011) Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol* 52(3): 244–246. doi: 10.1016/j.jcv.2011.07.005
40. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C et al. (2008) Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 198(4): 380.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.09.052
41. Leyder M, Vorrsselmans A, Done E et al. (2016) Primary maternal cytomegalovirus infections: accuracy of fetal ultrasound for predicting sequelae in offspring. *Am J Obstet Gynecol* 215(5): 638.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.003
42. Gleason C DS (2012) *Avery's diseases of the newborn*, 9th edn. Elsevier Saunders
43. Wintergerst U, Hübener C, Strauss A et al. (2006) Schwere kongenitale CMV-Infektion trotz maternem CMV-Durchseuchungstiter. *Monatsschr Kinderheilkd* 154(6): 558–564. doi: 10.1007/s00112-004-1030-0
44. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ et al. (1999) Symptomatic congenital Cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to Cytomegalovirus. *Pediatrics* 104(1): 55–60. doi: 10.1542/peds.104.1.55
45. Rutter D, Griffiths P, Trompeter R (1985) Cytomegalic inclusion disease after recurrent maternal infection. *The Lancet*(23): 1182
46. Rodrigues S, Gonçalves D, Taipa R et al. (2016) Nonprimary cytomegalovirus fetal infection. *Rev Bras Ginecol Obstet* 38(4): 196–200. doi: 10.1055/s-0036-1583170
47. Zalel Y, Gilboa Y, Berkenshtat M et al. (2008) Secondary cytomegalovirus infection can cause severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31(4): 417–420. doi: 10.1002/uog.5255
48. Celikel E, Tezer H, Kanik-Yukse S et al. (2015) Evaluation of 98 immunocompetent children with cytomegalovirus infection: importance of neurodevelopmental follow-up. *Eur J Pediatr* 174(8): 1101–1107. doi: 10.1007/s00431-015-2513-9
49. Koletzko B (ed) (2000) *von Harnack Kinderheilkunde*, 11, pp. 101-117. Springer
50. Dreher AM, Arora N, Fowler KB et al. (2014) Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 164(4): 855–859. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.007
51. Bilavsky E, Shahar-Nissan K, Pardo J et al. (2016) Hearing outcome of infants with congenital cytomegalovirus and hearing impairment. *Arch Dis Child* 101(5): 433–438. doi: 10.1136/archdischild-2015-309154
52. Demmler G (1991) Summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease. *Clin Infect Dis*(13): 315–329

53. Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C (2016) Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 214(6): B5-B11. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.042
54. Lanzieri TM, Chung W, Flores M et al. (2017) Hearing loss in children with asymptomatic congenital Cytomegalovirus infection. *Pediatrics*(139 (3): e20162610)
55. Smithers-Sheedy H, Raynes-Greenow C, Badawi N et al. (2016) Congenital Cytomegalovirus among children with cerebral palsy. *J Pediatr*. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.024
56. Fowler KB, Stagno S, Pass RF et al. (1992) The outcome of congenital Cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med*(10): 663–667
57. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T et al. (2013) The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 26(1): 86–102. doi: 10.1128/CMR.00062-12
58. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Boppana SB et al. (2010) Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. *Am J Obstet Gynecol* 202(3): 297.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.11.018
59. Liesnard C, Donner C, Brancart F et al. (2000) Prenatal diagnosis of congenital Cytomegalovirus infection: Prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol*(6): 881–888
60. Prince HE, Lape-Nixon M (2014) Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol* 21(10): 1377–1384. doi: 10.1128/CVI.00487-14
61. Enders G, Daiminger A, Bäder U et al. (2013) The value of CMV IgG avidity and immunoblot for timing the onset of primary CMV infection in pregnancy. *J Clin Virol* 56(2): 102–107. doi: 10.1016/j.jcv.2012.09.015
62. Kanengisser-Pines B, Hazan Y, Pines G et al. (2009) High cytomegalovirus IgG avidity is a reliable indicator of past infection in patients with positive IgM detected during the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 37(1): 15–18. doi: 10.1515/JPM.2009.012
63. Hamprecht K, Bissinger AL, Arellano-Galindo J et al. (2014) Intrafamilial transmission of human cytomegalovirus (HCMV): long-term dynamics of epitope-specific antibody response in context of avidity maturation. *J Clin Virol* 60(2): 119–126. doi: 10.1016/j.jcv.2014.03.006
64. MoBiTec GmbH Antibody titer during a CMV infection. http://www.mobitec.com/cms/products/bio/08_screening/cmv_assay_kits.html. Accessed 22 Nov 2016
65. Kharfan-Dabaja MA, Boeckh M, Wilck MB et al. (2012) A novel therapeutic cytomegalovirus DNA vaccine in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: A randomised, double-

- blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 12(4): 290–299. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70344-9
66. Leruez-Ville M, Ville Y (2016) Optimum treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*(14): 479–488
67. Bernstein DI, Munoz FM, Callahan ST et al. (2016) Safety and efficacy of a cytomegalovirus glycoprotein B (gB) vaccine in adolescent girls: A randomized clinical trial. *Vaccine* 34(3): 313–319. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.056
68. Stratton KR, Durch JS, Lawrence RS (2000) Vaccines for the 21st century: A tool for decisionmaking. National Academy Press, Washington
69. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G et al. (2015) Prevention of primary Cytomegalovirus infection in pregnancy. *EBioMedicine* 2(9): 1205–1210. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.08.003
70. Plachter B (2016) Prospects of a vaccine for the prevention of congenital cytomegalovirus disease. *Med Microbiol Immunol* 205(6): 537–547. doi: 10.1007/s00430-016-0472-z
71. Pass RF, Zhang C, Evans A et al. (2009) Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 360(12): 1191–1199. doi: 10.1056/NEJMoa0804749
72. N'Diaye DS, Launay O, Picone O et al. (2018) Cost-effectiveness of vaccination against cytomegalovirus (CMV) in adolescent girls to prevent infections in pregnant women living in France. *Vaccine* 36(10): 1285–1296. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.042
73. McCormick AL, Mocarski ES (2015) The immunological underpinnings of vaccinations to prevent cytomegalovirus disease. *Cell Mol Immunol* 12(2): 170–179. doi: 10.1038/cmi.2014.120
74. Merck Sharp & Dohme Corp. Safety, Tolerability, and Efficacy of the Human Cytomegalovirus Vaccine (V160) in Healthy Women 16 to 35 Years of Age (V160-002). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03486834?cond=CMV+Vaccine&draw=2&rank=14>. Accessed 18 Oct 2018
75. Nigro G, Adler SP, La Torre R et al. (2005) Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 353(13): 1350–1362. doi: 10.1056/NEJMoa043337
76. Nigro G, Adler SP, Parruti G et al. (2012) Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy - a case-control study of the outcome in children. *J Infect Dis* 205(2): 215–227. doi: 10.1093/infdis/jir718
77. Visentin S, Manara R, Milanese L et al. (2012) Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age. *Clin Infect Dis* 55(4): 497–503. doi: 10.1093/cid/cis423

78. Kagan KO, Enders M, Schampera MS et al. (2018) Prevention of maternal-fetal transmission of CMV by hyperimmunoglobulin (HIG) administered after a primary maternal CMV infection in early gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. doi: 10.1002/uog.19164
79. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussieres L et al. (2016) In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valgacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 215(4): 462.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.003
80. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D et al. (2017) Congenital Cytomegalovirus: A european expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis J* 36(12): 1205–1213. doi: 10.1097/INF.0000000000001763
81. Royackers L, Rector E, Verhaert N et al. (2013) Long-term audiological follow-up of children with congenital cytomegalovirus. *B-ENT(21)*: 57–64
82. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ et al. (2015) Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 372(10): 933–943. doi: 10.1056/NEJMoa1404599
83. Kimberlin DW, Lin C, Sánchez PJ et al. (2003) Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, controlled trial. *J Pediatr* 143(1): 16–25. doi: 10.1016/S0022-3476(03)00192-6
84. Michaels MG, Greenberg D, Sabo D et al. (2003) Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis J(22)*: 504–508
85. Amir J, Wolf DG, Levy I (2010) Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. *Eur J Pediatr* 169(9): 1061–1067. doi: 10.1007/s00431-010-1176-9
86. del Rosal T, Baquero-Artigao F, Blázquez D et al. (2012) Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection beyond the neonatal period. *J Clin Virol* 55(1): 72–74. doi: 10.1016/j.jcv.2012.06.001
87. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W et al. (1997) Ganciclovir treatment of symptomatic congenital Cytomegalovirus infection: Results of a phase II study. *J Infect Dis(175)*: 1080–1086
88. Price SM, Bonilla E, Zador P et al. (2014) Educating women about congenital cytomegalovirus: assessment of health education materials through a web-based survey. *BMC Womens Health* 14: 144. doi: 10.1186/s12905-014-0144-3
89. Jeon J, Victor M, Adler SP et al. (2006) Knowledge and awareness of congenital cytomegalovirus among women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006: 80383. doi: 10.1155/IDOG/2006/80383
90. Pereboom MTR, Mannien J, Spelten ER et al. (2013) Observational study to assess pregnant women's knowledge and behaviour to prevent toxoplasmosis, listeriosis and cytomegalovirus. *BMC Pregnancy Childbirth* 13: 98. doi: 10.1186/1471-2393-13-98

91. Reißmann A, Götz D, Köhn A et al. (2017) Jahresbericht des Bundeslandes Sachsen-Anhalt zur Häufigkeit von kongenitalen Fehlbildungen und Anomalien sowie genetisch bedingten Erkrankungen 2016, Magdeburg
92. Statistisches Landesamt Sachsen-Anhalt Bevölkerung und natürliche Bevölkerungsbewegung 1990-2015. <https://statistik.sachsen-anhalt.de/>. Accessed 16 Oct 2018
93. Miura CS, Miura E, Mombach AB et al. (2006) The prevalence of congenital cytomegalovirus infection in newborn infants at an intensive care unit in a public hospital. *J Pediatr (Rio J)* 82(1): 46–50. doi: 10.2223/JPED.1436
94. German Federal Statistical Office Livebirths in Germany. https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=322C9013455F1273FF5FB0D682D9AF2F.tomcat_GO_2_2?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1472552892299&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12612-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf. Accessed 30 Aug 2016
95. Lopez AS, Ortega-Sanchez IR, Bialek SR (2014) Congenital cytomegalovirus-related hospitalizations in infants < 1 year of age, United States, 1997-2009. *Pediatr Infect Dis J* 33(11): 1119–1123. doi: 10.1097/INF.0000000000000421
96. Grosse SD, Ross DS, Dollard SC (2008) Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol* 41(2): 57–62. doi: 10.1016/j.jcv.2007.09.004
97. KB Fowler, AJ Dahle, SB Boppana et al. (1999) Newborn hearing screening: Will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr*(135): 60–64
98. Barbi M, Binda S, Caroppo S et al. (2003) A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J* 22(1): 39–42. doi: 10.1097/00006454-200301000-00012
99. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ et al. (1992) Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J*(11): 93–99
100. Howard J, Hall B, Brennan LE et al. (2009) Utility of newborn screening cards for detecting CMV infection in cases of stillbirth. *J Clin Virol* 44(3): 215–218. doi: 10.1016/j.jcv.2008.12.013
101. Iwasenko JM, Howard J, Arbuckle S et al. (2011) Human cytomegalovirus infection is detected frequently in stillbirths and is associated with fetal thrombotic vasculopathy. *J Infect Dis* 203(11): 1526–1533. doi: 10.1093/infdis/jir121
102. Nyholm JL S (2010) Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects. *Int J Womens Health*(2): 23–35

103. Sorichetti B, Goshen O, Pauwels J et al. (2016) Symptomatic congenital Cytomegalovirus infection is underdiagnosed in British Columbia. *J Pediatr* 169: 316–317. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.069
104. Vaudry W, Lee BE, Rosychuk RJ (2014) Congenital cytomeglaovirus infection in Canada: Active surveillance for cases diagnosed by paediatricians. *Paediatr Child Health*(1): e1-e5
105. Kadambari S, Williams EJ, Luck S et al. (2011) Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev* 87(11): 723–728. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.08.021
106. Thackeray R, Magnusson BM (2016) Women's attitudes toward practicing cytomegalovirus prevention behaviors. *Prev Med Rep* 4: 517–524. doi: 10.1016/j.pmedr.2016.09.008
107. Dalmartello M, Parazzini F, Pedron M et al. (2018) Coverage and outcomes of antenatal tests for infections: a population based survey in the province of Trento, Italy. *J Matern Fetal Neonatal Med*: 1–7. doi: 10.1080/14767058.2018.1424822
108. Gouarin S, Palmer P, Cointe D et al. (2001) Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. *J Clin Virol*(21): 47–55
109. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier A et al. (2009) A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. *BJOG* 116(6): 818–823. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02139.x
110. Collinet P, Subtil D, Houfflin-Debarge V et al. (2004) Routine CMV screening during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 114(1): 3–11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2003.09.016
111. (2018) National CMV Foundation. <https://www.nationalcmv.org/>. Accessed 19 Oct 2018
112. Public Health Foundation Enterprises Congenital Cytomegalovirus Foundation: Preventing Congenital CMV through Awareness. <http://www.congenitalcmv.org/>. Accessed 19 Oct 2018

Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Cytomegalievirus (CMV)-Primärinfektion und
kongenitale CMV (cCMV)-Infektion in Sachsen-Anhalt

in der Universitätsfrauenklinik und im Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt mit der Unterstützung durch Frau Dr. med A. Reißmann, Frau Dr. Redlich und Prof. Costa ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 31.01.2019

Hannah Greye

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Anhang

A1 Ethikvoten

A1.1 Ethikvotum Universitätsklinikum 2016

UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.	 OTTO VON GUERICKE UNIVERSITÄT MAGDEBURG	 MEDIZINISCHE FAKULTÄT
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> EINGEGANGEN 16. Feb. 2016 Erled..... </div>		
Ethik-Kommission, Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Leipziger Str. 44 Haus 28, 39120 Magdeburg		
Frau Dr. med. Rißmann Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt Universitätsklinikum Magdeburg Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg	Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke- Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.	Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huth Vorsitzender
		Dr. med. Norbert Beck Geschäftsführer
		Telefon: +49 391 67-14314 Telefax: +49 391 67-14354 elektr. Fax: +49 391 67-290185 eMail: ethikkommission@ovgu.de
		Datum 11.02.2016
Unser Zeichen: 17/16		
Epidemiologische Aspekte zur konnatalen Cytomegalie Virus-Infektion in Sachsen Anhalt		
Sehr geehrte Frau Dr. Rißmann, sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,		
die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen. Diese zustimmende Bewertung ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.		
Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.		
Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt. Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.		
Um die Übersendung von studienbezogenen Jahresberichten / Abschlussberichten / Publikationen wird unter Nennung unserer Registrationsnummer gebeten.		
Mit freundlichen Grüßen  (i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer) Prof. Dr. med. C. Huth Vorsitzender der Ethik-Kommission	Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth	

Anlage zum Votum der Studie 17/16 vom 11.02.2016

Zum Zeitpunkt der Bewertung der vorstehenden Studie waren folgende Damen und Herren Mitglied der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg:

Herr Prof. Dr. med. Norbert Bannert	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Pädiater
Frau Prof. Dr. phil. Eva Brinkschulte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Bereich Geschichte, Ethik und Theorie der Medizin
Herr Prof. Dr.-Ing. Rolf Findeisen	Fakultät für Elektrotechnik und Informations- technik, Institut für Automatisierungstechnik
Herr Prof. Dr. med. Christof Huth	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Frau Assessorin Ute Klanten	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Stabsstelle Recht
Herr OA Dr. med. Werner Kuchheuser	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Rechtsmedizin
Herr Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Läuter	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Mathematiker, Biometriker
Herr Prof. Dr. med. Frank Peter Meyer	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Klinischer Pharmakologe
Herr Prof. Dr. med. Jens Schreiber	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Fachbereich Pneumologie
Herr Prof. Dr.-Ing. Klaus Tönnies	Fakultät für Informatik, Institut für Simulation und Graphik, AG Bildverarbeitung/Bildverstehen

Mitglieder der Ethik-Kommission, die in eine Studie eingebunden sind, haben für die Votierung der betreffenden Studie kein Stimmrecht.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg ist unter Beachtung entsprechender internationaler Richtlinien (ICH, GCP) und nationaler Richtlinien (AMG, GCP-V, MPG, MPKPV) tätig, nach Landesrecht (Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 1 Abs. 4, Verordnung über Ethik-Kommissionen zur Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln - Ethik-Kom-VO LSA - i. d. akt. Fassung) legitimiert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 28g Röntgenverordnung (EK-043/R) und § 92 Strahlenschutzverordnung (EK-046/S) sowie beim Office for Human Research Protections, reg. no. IRB00006099, Rockville, MD, U.S.A..


Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer der Ethik-Kommission

A1.2 Ethikvotum Universitätsklinikum 2018



**UNIVERSITÄTSKLINIKUM
MAGDEBURG A.Ö.R.**



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



FACULTÄT FÜR
MEDIZIN
MAGDEBURG



TOP
NATIONALES
KLINIKUMRANG
2018
FOCUS
BESTEHENDE
GRÖßERE
KLINIKUMS
VERGLEICH

Ethik-Kommission, Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Leipziger Str. 44 Haus 28, 39120 Magdeburg

Frau Dr. med. A. Reißmann
Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt
Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

**Ethik-Kommission der
Otto-von-Guericke-
Universität an der
Medizinischen Fakultät und
am Universitätsklinikum
Magdeburg A.ö.R.**

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huth
Vorsitzender

Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer

Telefon: +49 391 67-14314
Telefax: +49 391 67-14354
elektr.Fax: +49 391 67-290185
eMail: ethikkommission@ovgu.de

Datum
25.06.2018

Az.: 78/18

Untersuchungen zur konnatalen Cytomegalie-Virus-Infektion in Sachsen-Anhalt

Sehr geehrte Frau Dr. Reißmann,
sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen.
Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt.

Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Hinsichtlich der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO), welche ab 25.05.2018 Wirksamkeit entfaltet, werden folgende Hinweise gegeben: Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Um die Übersendung von studienbezogenen Jahresberichten / Abschlussberichten / Publikationen wird unter Nennung unserer Registraturnummer gebeten.

Mit freundlichen Grüßen,


 (i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)
Prof. Dr. med. C. Huth
 Vorsitzender der Ethik-Kommission

Ethik-Kommission
 der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät
 und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
 Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth

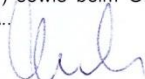
Anlage zum Votum der Studie 78/18 vom 25.06.2018

Zum Zeitpunkt der Bewertung der vorstehenden Studie waren folgende Damen und Herren Mitglied der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg:

Herr	Prof. Dr. med. Norbert Bannert	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Pädiater
Frau	Prof. Dr. phil. Eva Brinkschulte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Bereich Geschichte, Ethik und Theorie der Medizin
Herr	Prof. Dr.-Ing. Rolf Findeisen	Fakultät für Elektrotechnik und Informations- technik, Institut für Automatisierungstechnik
Herr	Prof. Dr. med. Christof Huth	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Frau	Assessorin Ute Klanten	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Stabsstelle Recht
Herr	Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Mathematiker, Biometriker
Herr	Dr. med. Werner Kuchheuser	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Rechtsmedizin
Herr	Prof. Dr. med. Frank Peter Meyer	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Klinischer Pharmakologe
Herr	Prof. Dr. med. Jens Schreiber	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Pneumologie
Herr	Prof. Dr.-Ing. Klaus Tönnies	Fakultät für Informatik, Institut für Simulation und Graphik, AG Bildverarbeitung/Bildverstehen

Mitglieder der Ethik-Kommission, die in eine Studie eingebunden sind, haben für die Votierung der betreffenden Studie kein Stimmrecht.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg ist unter Beachtung entsprechender internationaler Richtlinien (ICH, GCP) und nationaler Richtlinien (AMG, GCP-V, MPG, MPKPV) tätig, nach Landesrecht (Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 25a, Verordnung über Ethik-Kommissionen zur Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln - Ethik-Kom-VO LSA - i. d. akt. Fassung) legitimiert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 28g Röntgenverordnung (EK-043/R) und § 92 Strahlenschutzverordnung (EK-046/S) sowie beim Office for Human Research Protections, reg. no. IRB00006099, Rockville, MD, U.S.A.


Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer der Ethik-Kommission

A1.3 Ethikvotum Ärztekammer Sachsen-Anhalt 2018

ÄRZTEKAMMER SACHSEN-ANHALT

Körperschaft des öffentlichen Rechts



Geschäftsstelle Halle · Am Kirchtor 9 · 06108 Halle/Saale

ETHIKKOMMISSION

Frau
Dr. med. Elina Taneva
Medizinisches Labor
Schwiesaustraße 11
39124 Magdeburg

Bearbeiter : Frau Maeße
Tel. : (03 45) 3 88 09 36
FAX : (03 45) 2 90 20 25
E-Mail : ethik@aeksa.de

Ihr Zeichen:

Halle, 28. November 2017

Unser Zeichen: 55/17 (bitte stets angeben)

Prävalenz kongenitaler CMV-Infektionen in Schwangeren (Sachsen Anhalt)

Sehr geehrte Frau Kollegin Taneva,

die Ethikkommission der Ärztekammer Sachsen-Anhalt hat in ihrer Sitzung am 21.11.2017 Ihr o. g. wissenschaftliches Vorhaben unter Berücksichtigung ethischer und rechtlicher Normen beraten und gibt ein positives Votum ab.

Der Beratung lagen die in Anlage 1 aufgeführten Unterlagen zu Grunde.

Die Ethikkommission bittet bei ethisch relevanten Änderungen des Vorhabens (*geänderte Passagen bitte deutlich kennzeichnen*) um eine schriftliche Mitteilung. Desgleichen bitten wir Sie, das Studienende mitzuteilen.

Unabhängig vom Beratungsergebnis der Ethikkommission verbleibt die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung der Studie uneingeschränkt beim Sponsor, beim Studienleiter und bei den Prüfarzten.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Dr. rer. nat. Jürgen Metzner
Vorsitzender der Ethikkommission

2 Anlagen

Ärzttekammer Sachsen-Anhalt
Landesgeschäftsstelle und
Geschäftsstelle Magdeburg
Doctor-Eisenbart-Ring 2
39120 Magdeburg

Telefon:
(03 91) 60 54-6
Fax:
(03 91) 60 54-70 00
Internet: www.aeksa.de

Bankverbindung:
Deutsche Apotheker-
und Ärztebank e.G.
IBAN: DE16300606010003054012
BIC: DAAEDED3

Geschäftsstelle Dessau
Akazienwäldchen 8
06844 Dessau
Telefon:
(03 40) 21 31 75

Geschäftsstelle Halle
Am Kirchtor 9
06108 Halle
Telefon:
(03 45) 3 88 09 36

Anlage 1

Unser Zeichen 56/17 (bitte stets angeben)

Häufigkeit erhöhter Laborparameter (CDT, GGT), die auf einen Alkoholabusus in der Schwangerschaft hindeuten.

Der Beratung lagen folgende Unterlagen zugrunde:

- Schriftlicher Antrag Prüfarzt
- aktueller Lebenslauf
- Beschreibung des Forschungsvorhabens
- Kostenübernahmeerklärung

A2 Poster 27. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin Dezember 01.-03.12.2015



1 Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
 2 Sozialpädiatrisches Zentrum, Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara Halle
 3 Universitätskinderklinik, Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R
 4 Universitätsfrauenklinik, Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R
 5 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R
 6 Personalärztlicher Dienst, Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R
 7 Kinderzentrum Magdeburg gGmbH, Sozialpädiatrisches Zentrum Magdeburg
 8 Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R

Konnatale Cytomegalievirus (CMV)-Infektion

- Epidemiologische Aspekte aus Sachsen-Anhalt -

H. Rütten¹, B. Brett¹, B. Doßow⁶, J. Färber⁶, S. Fest⁸, C. Fritsch², D. Götz⁷, A. Köhn¹, I. Päge⁸, A. Redlich⁴, C. Spillner^{1,7}, A. Reißmann¹

HINTERGRUND

Einleitung

Die konnatale Infektion mit dem Cytomegalievirus ist weltweit die häufigste angeborene, nicht-impfpräventive Virusinfektion. Die Prävalenz in Deutschland liegt laut Literaturangaben zwischen 0,2 - 0,5 %.

Zielstellung

Darstellung der Häufigkeit konnataler CMV-Infektionen in Sachsen-Anhalt.

Zeitraum: 01.01.2005 bis 31.06.2015

Methode

Für die epidemiologische Hochrechnung wurden verschiedene Quellen aus Sachsen-Anhalt genutzt. Durch die Auswertung der vorliegenden Daten und Hochrechnungen der Zahlen, konnten die Fallzahlen in Sachsen-Anhalt mit den Literaturangaben für Deutschland verglichen werden.

ERGEBNISSE

1. Perinatalzentrum Level 1 Universitätsklinikum Magdeburg

CMV-Screening UFK Magdeburg

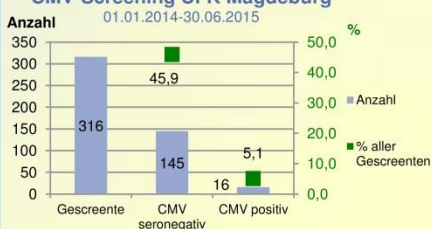


Abb.1: CMV-Screening UFK Magdeburg; Anzahl der Patientinnen (<34. SSW): n = 1.166

CMV-Serologie UFK Magdeburg

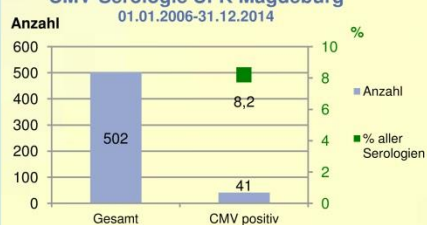


Abb.2: CMV-Serologie UFK Magdeburg; Gesamtzahl der betreuten Schwangeren: n = 8.650

CMV-Serologie Neonatologie

Tab.1: CMV-Serologie Neonatologie Universitätsklinikum Magdeburg: 01.01.2007 bis 31.12.2014

Jahr	Anzahl der aufgenommenen Kinder	Anzahl der CMV-Serologien	CMV positiv	% aller Serologien	Prävalenz (%)
2007	223	82	2	2,4	0,9
2008	200	77	1	1,3	0,5
2009	245	98	6	6,1	2,4
2010	250	147	1	0,7	0,4
2011	252	156	2	1,3	0,8
2012	231	112	1	0,9	0,4
2013	217	93	2	2,2	0,9
2014	251	45	1	2,2	0,4
Gesamt	1.869	810	16	2,0	0,9

2. SPZ Halle und Magdeburg

Tab.2: Fälle schwerer angeborener CMV-Infektionen mit Konsultation in den Sozialpädiatrischen Zentren vom 01.01.2010 bis 31.12.2014

	Geburten 2010-2014	SPZ (9 % der Geburten)	Schwere konnatale CMV-Infektion	Prävalenz (%)
Nördliches Sachsen-Anhalt	42.858	3.857	3 (= 0,08 %)	0,007
Südliches Sachsen-Anhalt	42.028	3.783	5 (= 0,13 %)	0,012

3. Neugeborenen-Hörscreening Sachsen-Anhalt

Tab.3: Hörstörungen im Alter bis zu drei Jahre; Geburtsjahrgänge 2011 und 2012

Geburtsjahrgang	Anzahl der gescreenten Kinder	Kinder mit Hörstörungen	Berechnete Prävalenz (%) (10 - 20 %)
2011	16.670	54 (= 0,32 %)	0,03-0,06
2012	16.695	68 (= 0,41 %)	0,04-0,08

4. Fehlbildungsmonitoring

Tab.4: Datenanalyse der schweren CMV-Infektionen aus dem Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt vom 01.01.2005 bis 31.12.2014

Geburtsjahrgänge	Lebendgeburten	Schwere CMV Fälle	CMV Fälle pro 100.000	Prävalenz (%)
2005-2014	172.544	14	8	0,008

5. Betriebsarzt Universitätsklinikum Magdeburg

Tab.5: %-Anteil CMV-seronegativer Mitarbeiterinnen am Universitätsklinikum Magdeburg: 01.01.2009 bis 31.12.2014

Jahr	♀ Mitarbeiter	CMV-Serologien	CMV-seronegativ	%-Anteil Seronegativität	%-Anteil untersuchter Mitarbeiter
2009	2.904	60	29	48,3	2,07
2010	2.978	66	43	65,2	2,22
2011	3.064	69	26	37,7	2,25
2012	3.038	62	43	69,4	2,04
2013	3.012	67	24	35,8	2,22
2014	2.993	64	37	57,8	2,14
Gesamt	17.989	388	202	52,1	2,2

FAZIT

Die CMV-Seronegativität der Frauen im gebärfähigen Alter liegt zwischen 46 % und 52 %. Die Prävalenz der konnatalen CMV-Infektion ist mindestens 0,007 % (unterschätzt, da schwerste CMV-Infektionen) und maximal 0,9 % (überschätzt wegen Risikopopulation).



Kontakt: Trackingstelle Neugeborenen-Hörscreening, Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt*
 an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
 ☎ 0391/6714174 ☎ 0391/6714176
 ✉ nhs@med.ovgu.de www.angeborene-fehlbildungen.com



*das Fehlbildungsmonitoring wird gefördert vom Ministerium für Arbeit und Soziales des Landes Sachsen-Anhalt

A3 Best of the best – Vortrag: Kongress der MGFG in Erfurt 2016



MGFG

Mitteldeutsche Gesellschaft für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

URKUNDE

Best of the best – Vortrag

Hauptsitzung 5 – Pränatalmedizin

für

Frau Hannah Rütten

mit dem Titel

**Koninatale Cytomegalie Virus (CMV)-Infektion –
Epidemiologische Aspekte aus Sachsen Anhalt**

Anlässlich der 10. Jahrestagung der
Mitteldeutschen Gesellschaft für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe

am 17. und 18. Juni 2016 in Erfurt

Priv.-Doz. Dr. med. Gert Naumann
Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. med. Pauline Wimberger
Vorsitzende der MGFG

A4 Suchmaske für die Evaluation der Fall-Kontroll-Gruppe

Suchmaske Gynäkologie

Kodierung:

--	--	--	--	--

Angaben zur Mutter:

1. Name der Mutter: _____
2. Geburtsdatum: Mutter _____ Vater _____
3. PLZ/Landkreis Wohnsitz Mutter _____
4. Herkunftsland: _____
5. Aufnahme-Indikation: _____ Aufnahme datum: _____
Überweisung aus: _____
6. SSW bei Erstvorstellung: Datum _____
Rechnerisch: _____
Sonographisch: _____
7. Größe: _____ m
Gewicht: Vor Schwangerschaft _____ Kg Unbekannt
In Schwangerschaft SSW _____ Kg Unbekannt
Nach Schwangerschaft _____ Kg Unbekannt
8. Schulabschluss: _____ Unbekannt
Erlerner Beruf: _____ Unbekannt
Berufstätig zum Zeitpunkt der Aufnahme Ja Nein Unbekannt
Umgang mit Kindern Ja Nein Unbekannt
 Bis 2 Jahre
 Ab 2 Jahre bis Grundschulalter
9. Weitere Kinder: Ja Nein Unbekannt
Geb. datum / Geschlecht / im Haushalt lebend / CMV-Status pos.
_____ / ♂ ♀ / Ja Nein Unbekannt / Ja Nein Unbekannt
_____ / ♂ ♀ / Ja Nein Unbekannt / Ja Nein Unbekannt
_____ / ♂ ♀ / Ja Nein Unbekannt / Ja Nein Unbekannt

10. Nikotin Ja Nein Unbekannt

➔ Vor Beginn der Schwangerschaft: _____ Zig/d

➔ Zum Aufnahmezeitpunkt: _____ Zig/d

Passivrauchen: Ja Nein Unbekannt

11. Alkohol Ja Nein Unbekannt

1. Trimenon Gelegentlich Regelmäßig Abusus

2. Trimenon Gelegentlich Regelmäßig Abusus

3. Trimenon Gelegentlich Regelmäßig Abusus

12. Drogen Ja Nein Unbekannt

Welche? _____

13. Kaffee Ja Nein Unbekannt

Menge? _____

14. Begleiterkrankungen der Mutter

Allergien: _____ Ja Nein Unbekannt

Diabetes: (GDM, Typ2, Typ1) Ja Nein Unbekannt

Schilddrüse Unterfunktion Überfunktion Ja Nein Unbekannt

Bluthochdruck: Ja Nein Unbekannt

Präexistent

In Schwangerschaft

Sodbrennen Ja Nein Unbekannt

Präexistent

In Schwangerschaft

Sonstiges:

15. Chronische Erkrankungen/ Fehlbildungen in der Familie Ja Nein Unbekannt

Der Mutter

/

Des Vaters

16. Infektionen in der SS:

DATUM

B-Streptokokken

Ja Nein Unbekannt

SSW:

Therapie: _____

Chlamydien

Ja Nein Unbekannt

SSW:

Therapie: _____

Toxoplasmose

Ja Nein Unbekannt

SSW:

Therapie: _____

Röteln

Ja Nein Unbekannt

SSW:

Rötelnimmunität: Ja Nein

Varizellen

Ja Nein Unbekannt

SSW:

Mumps

Ja Nein Unbekannt

SSW:

Parvo B 19

Ja Nein Unbekannt

SSW:

Listerien

Ja Nein Unbekannt

SSW:

Hepatitis B (HBsAg)

Ja Nein Unbekannt

SSW:

HIV

Ja Nein Unbekannt

SSW:

Lues

Ja Nein Unbekannt

SSW:

17. CMV-Serologie

DATUM:

IgM _____

IgG _____

IgG-Avidität _____

DNA-Kopieanzahl _____

Befundinterpretation: CMV-Infektion Ja _____ Nein

18. Entzündungsparameter

DATUM

Fieber Ja Nein Unbekannt _____

Wert:

CRP Ja Nein Unbekannt _____

Wert:

Procalcitonin Ja Nein Unbekannt _____

Wert:

BSG Ja Nein Unbekannt _____

Wert:

Leukozytenzahl Ja Nein Unbekannt _____

Wert:

19. Dauermedikation

 Ja Nein Unbekannt

Folsäure Ja Nein UnbekanntFS präkonzeptionell? Ja Nein Unbekannt

20. Aktuelle Medikation

Medikament	Grund	Dosis	Zeitraum

Angaben zur pränatalen Diagnostik:

21. Errechneter Geburtstermin: _____

22. GA bei Untersuchung _____ SSW Wann: _____

Welche Untersuchung: _____

Amniozentese in _____ SSW Wann: _____ Ja Nein Unbekannt

Warum: _____

Fehlbildungsverdacht DEGUM 2: Ja Nein Unbekannt

➔ Welche? _____ in SSW: _____

23. Mehrling Ja Nein

Anzahl der Mehrlinge _____

24. Geschlecht: I ♂ ♀ Unbekannt

II ♂ ♀ Unbekannt

25. Maße: I Gewicht _____ g Länge _____ cm KU _____ cm

Bei GA _____ SSW

II Gewicht _____ g Länge _____ cm KU _____ cm

Bei GA _____ SSW

26. Sonographische Auffälligkeiten:

				Datum
IUGR	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Unbekannt	_____
Microcephalie	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Unbekannt	_____
Hepatosplenomegalie	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Unbekannt	_____
Intrakranielle Verkalkungen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Unbekannt	_____
Plazentareife >Grad 2	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Unbekannt	_____
Plazentomegalie	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Unbekannt	_____
Oligohydramnion	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Unbekannt	_____
Hydramnion	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Unbekannt	_____

Angaben zum Kind:

Name: I _____ Nummer des Mehrlings: _____
 II _____ Nummer des Mehrlings: _____

27. Geburtsdatum: _____

28. GA bei Geburt _____ SSW

29. Geb.Modus
- Spontan
 - VE/instrumentelle Hilfe
 - Primäre Sectio
 - Sekundäre Sectio
 - Unbekannt

30. Maße: (Bei Geburt)

I Gewicht: _____ g Länge: _____ cm KU: _____ cm
 II Gewicht: _____ g Länge: _____ cm KU: _____ cm

31. I APGAR: _____/_____/_____ NS-pH: _____
 II APGAR: _____/_____/_____ NS-pH: _____

32. Diagnosen:

A5 Publikation in Archives of Gynecology and Obstetrics 2017

Arch Gynecol Obstet
DOI 10.1007/s00404-017-4435-4



MATERNAL-FETAL MEDICINE

Congenital cytomegalovirus infection in Central Germany: an underestimated risk

Hannah Rütten^{1,4} · Anke Rissmann¹ · Birgit Brett⁷ · Serban-Dan Costa⁴ · Birgit DoBow⁶ · Jacqueline Färber⁵ · Stefan Fest³ · Christiane Fritsch² · Anke Lux⁹ · Ilona Päge⁸ · Claudia Spillner^{1,7} · Anke Redlich⁴

Received: 16 December 2016 / Accepted: 12 June 2017
© Springer-Verlag GmbH Germany 2017

Abstract

Purpose This is the first study to determine the cytomegalovirus (CMV) seronegativity rate for women of childbearing age in Saxony-Anhalt and to determine the prevalence of clinically relevant congenital CMV (cCMV) infection in Central Germany, because there are no valid data available.

Methods The retrospective study was undertaken between January 2005 and December 2015. For the first time in Germany, the following seven data sources were used to analyze the prevalence of clinically relevant cCMV

infection and the rate of CMV seronegative women of childbearing age: CMV Screening in maternity unit, University Women's Hospital, Social Paediatrics Centre (SPC), Malformation Monitoring Centre (MMC), Newborn Hearing Screening (NHS), Neonatal Intensive Care Unit (NICU), and In-house Doctor Department. Key parameters were anti-CMV IgG and IgM, CMV PCR of urine, and clinically relevant symptoms caused by CMV.

Results Between 46 and 52% of women of childbearing age were CMV seronegative. The prevalence of clinically relevant cCMV infection was between 0.008 and 0.04%.

Conclusions The CMV seronegativity rate of women of childbearing age was confirmed to be in the middle range of estimated data from other sources in Germany. Data from the NICU, SPC, NHS, and MMC show the prevalence of clinically relevant cCMV infection. The risk of all cCMV infections is underestimated. Thus, the true prevalence of clinically relevant and subclinical cCMV infections is >0.04%.

Hannah Rütten and Anke Rissmann are contributed equally to this work.

✉ Anke Rissmann
anke.rissmann@med.ovgu.de

- ¹ Malformation Monitoring Centre Saxony-Anhalt, Medical Faculty Otto-von-Guericke University Magdeburg, Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg, Germany
- ² Social Paediatrics Centre, St. Elisabeth und St. Barbara Hospital Halle, Halle, Germany
- ³ University Children's Hospital Magdeburg, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany
- ⁴ Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany
- ⁵ Department of Microbiology, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany
- ⁶ In-house Doctor Department, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany
- ⁷ Social Paediatrics Centre Magdeburg, Magdeburg, Germany
- ⁸ Department of Clinical Chemistry, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany
- ⁹ Institute for Biometrics and Medical Informatics, University Magdeburg, Magdeburg, Germany

Keywords Cytomegalovirus · Seronegativity · Congenital infection · Prevalence

Introduction

Congenital cytomegalovirus (cCMV) infection is the most frequent congenital infection worldwide [1]. Moreover, cCMV infection is the most common nongenetic cause of sensorineural hearing loss (SNHL) in childhood [2]. It is also associated with permanent neurological complications such as vision loss, motor disabilities, or delayed neurological development [3]. The significance of cCMV infection becomes clear when comparing its prevalence with the prevalence of other congenital anomalies. More

Published online: 17 June 2017

Springer

infants are affected by cCMV infection compared to Down syndrome or fetal alcohol syndrome [4]. However, women of childbearing age have a poor awareness of the risks of cCMV infection [5]. It is lower than the awareness of less common childhood illnesses or infectious diseases [3].

CMV seronegativity (anti-CMV IgM and IgG negative) of pregnant women can be seen as a risk factor for cCMV infection, because they have no CMV IgG antibodies protecting against primary CMV infection. Thus, they are at risk for primary CMV infection during pregnancy, which carries the highest risk for the fetus. As of recent, there are no valid data on the CMV seronegativity rate of women of childbearing age in Germany. It is estimated to 40–60% as in other developed countries [6–8]. It is important to verify the estimated data for CMV seronegative women.

The virus transmission rate in primary CMV infection is 40–50% [9, 10]. After the intrauterine virus transmission, a distinction needs to be drawn between a clinically relevant cCMV infection with symptoms and a subclinical cCMV infection without apparent clinical effects.

10–15% of the newborns will be symptomatic at birth [11]. Those newborns with a clinically relevant cCMV infection are suffering from microcephalus, intrauterine growth retardation (IUGR), hepatosplenomegaly, jaundice, petechia, or chorioretinitis [8, 12]. Impaired placental capacity to provide oxygen and nutrients to the fetus due to an indirect effect of intrauterine infection causes this wide range of neurological manifestations [13].

In fact, the majority of the symptomatic infants develop late complications such as progressive SNHL, vision impairment or motor disabilities, and mental retardation [14, 15]. Approximately 15–25% of congenital hearing loss and hearing disorders by the age of 4 years are caused by cCMV infection [16, 17]. Direct viral damage to the fetal cochlear cells plays an important role in the pathogenesis of SNHL [13].

If CMV IgG seroconversion is detected, the diagnostic of primary infection is straightforward. However, as CMV IgM may be persisting for months, due to a secondary infection or a cross reaction, the presence of IgM alone does not reflect a primary infection. Therefore, the diagnosis is based on the association of IgM with low avidity IgG index and positive CMV DNA detection in maternal blood [18, 19].

However, women with protective CMV IgG antibodies are still at risk for reinfection or reactivation of a latent CMV infection. If the mothers have a secondary CMV infection during pregnancy, most newborns will be clinically unapparent [20]. 8–15% of those infants will develop sequelae—most frequently manifested as SNHL—as well [8, 12, 21].

As the overall burden of the disease associated with cCMV was estimated to cost approximately \$1.9 billion/

year to the US health care system, this should be considered a public health problem and prevention is needed [22]. However, there is no effective vaccine for universal immunization available [23, 24].

Maternal-fetal virus transmission may follow either primary or recurrent maternal infection. Therefore, the current focus in primary prevention is to avoid infection during pregnancy. This could be realized by detailed hygienic counseling on the common ways of infection [18, 25, 26].

To prevent cCMV complications, maternal and neonatal treatment are the currently used options.

In case of maternal infection, the focus in secondary prevention is to avoid transmission.

Although the 2014 published double-blind randomized, placebo-controlled phase 2 trial could not prove hyperimmune globulin treatment effectiveness to prevent congenital infection, this could not close the chapter [24, 27, 28]. As this treatment option remains highly controversial, hyperimmune globulins are used off-label in individual cases in Germany because of the very encouraging results of the non-randomized trial published before by Nigro et al. [29, 30].

In cases of fetal infection proven by amniocentesis, treatment may involve the application of anti-viral drugs. Results of a non-randomized, open-label phase 2 study for in utero treatment with valganciclovir show a positive effect to improve the outcome [31].

While there are limited data regarding dose and safety for the neonatal treatment, ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, and cidofovir have been the best studied anti-viral drugs in infants. A systematic review concerning postnatal anti-viral therapy for cCMV identified valganciclovir as the most reliable drug in immunocompetent infants (using prolonged administration and having a low rate of side effects) [32].

What should the infected pregnant woman be offered? Literature review showed that the only option currently validated for cCMV treatment remains postnatal treatment (valganciclovir and ganciclovir) for severe symptomatic newborns. Due to the irreversible nature of neonatal brain and sensorineural damage, the treatment effect will be very limited with modest improvement of hearing impairment and neurodevelopmental delay. Nevertheless, this clearly indicates that strategies of antenatal interventions need to be explored further to avoid vertical transmission and irreversible lesions [2, 24].

There are no controlled studies showing a benefit of preventive therapy of asymptomatic CMV infected infants. Only one paper is available from Lackner et al. who treated 12 neonates with ganciclovir for 21 days and 11 were observed without therapy. Only in two untreated children,

10 year follow-up showed SNHL, while all treated children had no hearing impairment [33].

A routine systematic CMV screening for infected neonates or for primary infection in pregnant women is not implemented in Germany or any country to date. CMV testing during pregnancy is part of the individual health services (IGeL) in Germany and, therefore, has to be requested by the patient and is at their own expense [24, 26, 34]. In Israel, most obstetricians test women for CMV during pregnancy due to fear of litigation, but no screening program has been implemented. In Israel, the prevalence of cCMV infection is about 0.7% [35, 36].

While the current literature focuses on proactive approach to screen after birth, there are no valid cCMV prevalence data for central Germany [37–39]. Therefore, it is important to present this retrospective study using routine clinical data from multiple data sources to obtain data on proportion of CMV seronegative woman in childbearing age, CMV IgG seroconversion in pregnant woman, and proportion of affected children due to cCMV.

Methods

For the first time in Germany, seven different data sources were used to:

1. evaluate the CMV seronegativity rate of women of childbearing age using serology data of healthcare workers in the University Hospital and data of CMV screening in the University Women's Hospital Magdeburg;
2. evaluate the prevalence of symptomatic cCMV infection in Saxony-Anhalt.

We manually and electronically evaluated routine clinical hospital data from patients who were treated (including outpatient department) from different time periods from 2005 to 2015 at the University Hospital. Data were obtained from maternity and paediatric records, laboratory data files, and hospital documentary program (Medico, Medizinische Dokumentation, Cerner Deutschland). Furthermore, we included data from Social Paediatrics Centres (SPCs), Newborn Hearing Screening (NHS) program, and the Malformation Monitoring Centre (MMC) of Saxony-Anhalt. Data were transferred to a specifically prepared form with Excel tables and processed in the statistical software SPSS (Version Statistics 24, IBM). The description of baseline characteristics was done using n (%). The prevalence was calculated overall, for each source, with a 95% confidence interval (CI). The study was approved by the institutional ethics committee.

The following data sources were used (Table 1):

CMV seronegativity

To determine the CMV seronegativity rate, the following two data sources were used:

- (a) Information on CMV serology of female health care workers obtained from the In-house Doctor Department of the University Hospital Magdeburg. Between 01/01/2009 and 31/12/2014, there was an average of 2998 female health care workers at the University Hospital Magdeburg. About 2% of these employees got pregnant each year (average 57 women per year). Thus, a total of 388 women were tested for CMV. All included women were between 18 and 49 years old. A CMV serology was defined as “CMV seronegative” if no anti-CMV IgG and IgM was proven.

There are no follow-up data on those pregnancies. At the In-house Department, this serological screening was done to distinguish between high risk and low risk for cCMV and subsequently about the working permit during pregnancy.

- (b) CMV serology testing was obtained from the maternity unit of the University Women's Hospital Magdeburg. The Women's Hospital introduced a routine CMV screening for all hospitalized pregnant women up to the 34th week of gestational age regardless of the reason for hospitalization in 2014. Selection criteria were a pregnancy up to the 34th week of gestational age and a hospitalization in this period at the University Women's Hospital. 456 pregnant women were hospitalized and screened for CMV IgM and IgG between 01/01/2014 and 31/12/2015. The pregnant women were between 15 and 44 years old. For methods and case definition, see Tables 2 and 3. This routine screening for women up to the 34th week of gestational age was done based on the AWMF guideline [18]. This will have impact on the processing of human milk (breastfeeding) in case of preterm or low birth weight infants.

Prevalence of clinically relevant cCMV infection

The following six different data sources were used to determine the prevalence of clinically relevant cCMV infection:

- (c) 810 CMV serologies and/or PCR of urine results of newborns admitted to NICU of the University Hospital Magdeburg born between 1/01/2007 and 31/12/2014 (in total 1869 admitted newborns) were analyzed. The catchment area for this NICU was

Table 1 Overview data sources

Data sources	Tested for	Period ^k	Total population	Tested population	Data result	Calculated result (%)
a In-house Doctor Department	CMV seronegativity	01.01.2009–31.12.2014	2998 ^a	388	202 ^b	52.1
b CMV Screening maternity unit	CMV seronegativity	01.01.2014–30.06.2015	456 ^c	456	211 ^b	46.3
c NICU	CMV IgM and IgG, CMV PCR urine	01.01.2007–31.12.2014	68,973 ^d	810	16 ^e	0.023
d NHS	SNHL	01.01.2011–31.12.2012	33,725 ^d	33,365 ^f	15 ^g	0.04
e SPC Halle and Magdeburg	Severe cCMV	01.01.2010–31.12.2014	84,886 ^d	–	8 ^e	0.009
f MMC Saxony-Anhalt	Severe cCMV	01.01.2005–31.12.2014	172,544 ^d	–	14 ^e	0.008
g CMV Screening maternity unit	CMV seroconversion and reactivation	01.01.2014–31.12.2015	456 ^c	456	20 ⁱ	4.4 ^j
h University Women's Hospital	CMV seroconversion	01.01.2006–31.12.2014	8650 ^h	502	39 ⁱ	7.8 ^j

NICU neonatal intensive care unit, NHS newborn hearing screening program, SPC Social Paediatrics Centre, MMC malformation monitoring centre, cCMV congenital CMV infection, SNHL sensorineural hearing loss

^a Female health care workers per year

^b Seronegative cases

^c Hospitalized pregnant women (<34th week of gestational age)

^d Births in Saxony-Anhalt, 1869 admitted newborns NICU

^e cCMV cases

^f 99% of all newborns were tested

^g Infants with SNHL and infectious history

^h Hospitalized pregnant women

ⁱ CMV infections

^j Of all tested women

^k Different time periods depending on the availability of the data

Table 2 Reference range for CMV serology and PCR

Department of Clinical Chemistry	ECLIA	Nonreactive	IgM < 0.7 COI	IgG < 0.5 U/ml
		Indefinite	IgM ≥ 0.7–<1.0 COI	IgG ≥ 0.5–<1.0 U/ml
		Reactive	IgM ≥ 1.0 COI	IgG ≥ 1.0 U/ml
Department of Microbiology	ELISA	Nonreactive	IgM < 0.9 COI	IgG < 0.9 COI
		Indefinite	IgM ≥ 0.9 COI–<1.1 COI	IgG ≥ 0.9 COI–<1.1 COI
		Reactive	IgM ≥ 1.1 COI	IgG ≥ 1.1 COI
	PCR (urine, amniotic fluid)	LOQ	≥ 159 IU/ml	

ECLIA electro-chemiluminescence immunoassay, ELISA enzyme-linked immunosorbent assay, PCR polymerase chain reaction, COI cut-off index, LOQ limit of quantitation

Northern Saxony-Anhalt with 68,973 live births in this period. A CMV testing was arranged in case of cCMV-like symptoms such as preterm delivery, low birth weight, anemia, jaundice, microcephalus, seizures, or intracerebral abnormalities in ultrasound examination. A clinically relevant cCMV infection in this data set is defined with postnatal symptoms (as described before) due to cCMV infection in need of therapy. Inclusion criteria were a positive CMV testing within 12 weeks after birth and the treatment

in the NICU in this period. For serological methods and case definition, see Tables 2 and 3.
(d) 33,365 infants (>99% of all live births see, Table 1) born between 1/01/2011 and 31/12/2012 in Saxony-Anhalt were tested in the NHS program. Consecutively, the data of children having hearing impairment at the age of three years of this birth cohort were included. Hearing impairment was defined as bilateral or unilateral hearing loss of 35 decibel or more. These data were provided from the NHS

Table 3 Definition of CMV cases

	CMV seronegative	CMV primary infection	Proven cCMV	Potential cCMV
Department of Clinical Chemistry	IgM < 0.7 IgG < 0.5	IgG seroconversion IgG ≥ 1.0 and IgM ≥ 0.7 (in case of no IgG avidity test and no pre-pregnancy CMV status)	–	–
Department of Microbiology	–	IgG seroconversion IgG > 231 and IgM > 42	IgG > 231 and IgM > 42 (14 day postnatal) Positive urine PCR	Anti-CMV IgM and/or positive urine PCR in the first 12 week postnatal

CMV cytomegalovirus, PCR polymerase chain reaction

- Program Saxony-Anhalt. The differentiation between SNHL and other hearing disorders was done at the Paediatric Audiology Centres. The information was obtained from the medical history taken by the staff at the Paediatric Audiology Centres and from the NHS program using information given by the maternity record book or child health book. Inclusion criteria were a prenatal or postnatal (first 12 weeks after birth) history of cCMV infection. However, not all infants with SNHL were tested for cCMV after noticeable findings in the NHS. There are no follow-up data included.
- (e) Data from the SPC in Halle and Magdeburg (there are the only SPCs in Saxony-Anhalt) of 84,886 infants born between 1/01/2010 and 31/12/2014 in Saxony-Anhalt were analyzed. The two SPCs offer care to all infants with developmental disabilities or developmental delay in Saxony-Anhalt. Inclusion criteria were as follows: born in Saxony-Anhalt in the study period, neurodevelopmental disabilities due to cCMV infection (proven prenatal or within 12 weeks after birth). For case overview, see Table 4.
- (f) Data from the MMC (population-based birth defect registry program) Saxony-Anhalt were obtained for the birth cohort born between 1/01/2005 and 31/12/2014 (total number of 172,544 live born). Inclusion criteria were as follows: mother is residence in Saxony-Anhalt and pregnancy in the study period, all pregnancies affected by birth defects and a diagnosed cCMV infection (prenatal or postnatal). Diagnosis was made by the physician. For case overview, see Table 4. Cases registered via SPC overlap the cases registered via MMC. MMC data do include all pregnancy outcomes (including termination of pregnancy after prenatal diagnosis and spontaneous abortion).
- (g) The data of the routine CMV screening in the University Women's Hospital (see above group b) were analyzed again. 456 CMV serum results of pregnant women (<34th week of pregnancy) from the maternity unit between 1/01/2014 and 31/12/2015 were analyzed for seroconversion. For methods and case definition, see Tables 2 and 3. No pregnancy outcome data were available.
- (h) 502 CMV serology results of hospitalized pregnant women (at any week of gestation) between 1/01/2006 and 31/12/2014 tested for CMV IgM and IgG were included. In this period, 8650 pregnant women were treated at the University Women's Hospital Magdeburg. These women were tested for CMV in case of clinical symptoms, IUGR, or prenatal abnormal ultrasound findings. For methods and case definition, see Tables 2 and 3.

Results

CMV seronegativity

- (a) Of 388 pregnant women tested for anti-CMV IgM and IgG at the In-house Doctor Department, 202 (52.1%; 95% CI 47.09–57.03) women were CMV seronegative.
- (b) Of 456 pregnant women (<34th week of pregnancy) screened at the University Women's Hospital, 211 (46.3%; 95% CI 41.7–50.85) were CMV seronegative.

In those pregnant women of childbearing age tested, the CMV seronegativity rate was 46–52%.

Prevalence of cCMV infection

For details, see Fig. 1.

Table 4 Details of registered cCMV cases in the MMC

	N	♂, ♀	CNS malformation		Hydrops fetalis		Congenital hearing disorder		SGA/low birth weight		Premature birth		Hepatomegaly	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Live births	9	♂: 5 ♀: 4	2	22	0	0	2	22	7	78	5	56	1	11
Stillbirth/miscarriage	5	♂: 2 ♀: 3	3	60	3	60	–*	–*	4	80	–*	–*	1	20

CNS central nervous system, SGA small for gestational age, Asterisk not applicable

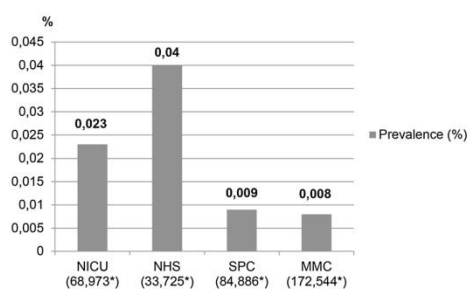


Fig. 1 Created by Microsoft Excel: prevalence of clinically relevant cCMV infection (%). Prevalence of cCMV (%) (Asterisk total population, cCMV congenital CMV, NICU neonatal intensive care unit, NHS newborn hearing screening program, SPC Social Paediatrics Centre, MMC Malformation Monitoring Centre

- (c) 810 infants in the NICU were tested for cCMV. 13 (1.6%) infants had a positive urine and/or serum in the first 14 day postnatal. Three more children had positive urine and/or serum in the first 12 week postnatal. To summarize, 16 (2.0%) out of 810 tested children had a seropositive cCMV infection. Referring to all 1869 newborns admitted to NICU in this period, there was a prevalence of clinically relevant cCMV infection of 0.86% (95% CI 0.44–1.27) (8.6 per 1000 births) in this cohort. Referring to all births in Northern Saxony-Anhalt in this period, the prevalence of clinically relevant cCMV infection in need of therapy was 0.023% (95% CI 0.01–0.03) (0.23 per 1000 births).
- (d) 33,365 newborns of the birth cohort 2011 and 2012 in Saxony-Anhalt were tested in the NHS. In this period, there were in total 33,725 births in Saxony-Anhalt. 122 cases of relevant hearing loss were reported in the follow-up at the age of three years. 37 (30.3%) of those children had an SNHL, only 15 (12.3%) of them had a history of cCMV infection. Thus, the prevalence of SNHL with a positive history of cCMV infection was 0.04% (95% CI 0.02–0.07) (0.4 per 1000 births) of all births.
- (e) In the Halle and Magdeburg SPC, eight infants with clinically relevant cCMV infection symptoms had been registered in the study period. These infants suffered from severe neurodevelopmental impairment and had an impaired motor and/or cognitive development. In total 84,886 children were live born between 2010 and 2014 in Saxony-Anhalt. Therefore, the prevalence of clinically relevant cCMV infection was calculated as 0.009% (95% CI 0.003–0.02) (0.09 per 1000 births).
- (f) Between 2005 and 2014, 14 infants with clinically relevant cCMV infection were registered in the MMC Saxony-Anhalt. As a result, the prevalence of severe clinically relevant cCMV infection in cases with birth defects was 0.008% (95% CI 0.004–0.01) (0.08 per 1000 births). All eight registered cases of cCMV from the SPCs were also registered in the MMC. In addition, six cCMV cases were registered in the MMC during the study period. These cases were notably more severe cases, resulting to stillbirth or miscarriage. For more details, see Table 4.
- (g) In the CMV screening group of the maternity unit at the University Women's Hospital, 456 pregnant women up to the 34th week of gestational age were tested between 2014 and 2015. 13 serological results were IgG and IgM positive. Seven out of those 456 serologies were IgG positive and indefinite for IgM. In six out of those seven cases of indefinite serology, no follow-up serologies were available. One control examination followed; IgM was again indefinite. An amniocentesis was carried out in one case and showed a positive CMV PCR. In total, there were 20 (4.4%; 95% CI 2.51–6.27) cases at risk for a primary CMV infection (showing seroconversion). Primary CMV infection during pregnancy results in the highest risk for the fetus. Referring to a virus transmission rate of 50% (known from the literature

- [11, 40]), 10 (2.2%) newborns (22 per 1000 live births) with cCMV infection were expected.
- (h) Out of the 502 CMV serologies between 2006 and 2014, 39 (7.8%) cases of CMV infection were recorded (seroconversion and recurrent). In one case, pregnancy resulted in spontaneous abortion in the 20th week of gestational age. The differentiation between a primary and a recurrent CMV infection in this case was not possible. One case was a primary CMV infection in the 25th week of gestational age. The IgG avidity was low and we had a positive CMV PCR in the amniotic fluid. The differentiation between a primary and a recurrent CMV infection was not possible in the majority of 37 cases. There was a positive anti-CMV IgG in every case. The IgM was positive in 16 cases. 21 serologies showed an indefinite IgM. The recommended control examination was done in 12 cases. IgG avidity was analyzed in two cases. The IgG avidity was high in both cases. That meant that a primary infection was >4 months ago. However, those serologies were tested shortly before delivery (≥ 24 th week of gestation). Thus, a risk for primary CMV infection in the first or second trimester was high. Such as in the CMV screening, we assumed that, if all those cases were a primary CMV infection (highest risk for the fetus), there were 39 (7.8%; 95% CI 5.43–10.11) cases of CMV infection out of 502 tested pregnant women. In case of primary infection, referred to virus transmission rate of 50% (obtained from the literature [11, 40]), we expect a maximum of 20 children with cCMV infection in this period. We calculated a maximum prevalence of cCMV infection of 0.23% (2.3 per 1000 live births) out of all 8650 hospitalized pregnant women at the University Women's Hospital in this period.

Discussion

Since CMV is the most frequent congenital infection worldwide, it is important to obtain epidemiological data of the cCMV infection as precisely as possible. This is the first retrospective study in Germany using seven different data sources to determine the prevalence of severe symptomatic cCMV infection and the rate of CMV seronegative women of childbearing age. Most of the cCMV infections are asymptomatic at birth. However, those infants can develop sequelae. It is necessary to know the amount of cCMV infections. There are no recent valid data for Germany. We analyzed different data sets of medical sectors where cCMV infected children can become clinically

apparent. The postnatal diagnosis of cCMV infection depends on the treating physician. This is the limitation of the data sources. More precise data can only be collected in a prospective study.

The rates of 46–52% CMV seronegative women were comparable with estimated data for Germany (40–60%) mentioned elsewhere [6–8]. Comparable to our data, another study from Germany from 2015 could show that more than 50% of women of childbearing age have no anti-CMV IgG [41]. Thus, approximately half of all women of childbearing age had no anti-CMV IgG protecting against the primary CMV infection during pregnancy. The other half of the women of childbearing age had protective CMV IgG antibodies. They are still at risk for a secondary CMV infection during pregnancy. cCMV infection follows either maternal primary or secondary infections. It was previously assumed that primary infection has the highest risk for the fetus for severe sequelae [42]. However, studies of higher seroprevalence regions showed that secondary CMV infection during pregnancy is the main source of cCMV infection in those populations [43, 44]. Thus, reinfection with a new strain of CMV is a risk for almost half of all women with (for primary CMV infection) “protective” CMV IgG in the low-seroprevalence region of Germany.

The data of the NICU (group c) showed an overestimated proportion of cCMV infection because of the “high-risk cohort” of infants admitted to an NICU. We assume an accumulation of sick infants and preterm infants on NICU. Therefore, we defined “high-risk cohort” to emphasize the difference compared to an “average-risk cohort” from crude population. Thus, the prevalence of all cCMV infections (asymptomatic at birth, mild symptomatic, abortion, term infants, etc.) should have been calculated with the whole birth cohort of 68,973 infants in Northern Saxony-Anhalt, because it is the only level 1 perinatal centre in Northern Saxony-Anhalt. We stated that all preterm infants with severe symptoms of cCMV infection were treated in the NICU. The calculated prevalence of clinically relevant cCMV infection is 0.023%; reflecting a lower limit (only the severe symptomatic infants due to cCMV). Referred to all births in Germany (average of 685,433 per year between 1st January 2005 and 31st December 2015 [45]), we should, therefore, expect at least 160 newborns suffering from clinically relevant cCMV infection in need of neonatal intensive care each year.

The data of the SPC and the MMC Saxony-Anhalt showed the prevalence of clinically relevant cCMV infection with severe structural neuronal abnormalities. This was also a prevalence reflecting a lower limit, because a proven CMV infection resulting in a structural damage of the brain or severe neurodevelopmental disabilities was inclusion criteria for being registered in the MMC and the SPC. The implementation of a CMV testing depends on the

treating physician, because there is no routine CMV screening in Germany. Some of the clinically relevant cCMV infections show only unspecific symptoms or no symptoms at all at infancy. In some cases, symptoms will be developed in the first years of life and a cCMV infection cannot be proven several months after birth (Guthrie card has to be destroyed after 3 month due to German law). Thus, we stated that those cCMV cases were not detected and the crude prevalence of clinically relevant cCMV infection may be higher than 0.009–0.008%. This is comparable to a study from Australia on cCMV infection among infants with cerebral palsy. Newborn screening cards of infants with cerebral palsy were retrospectively analyzed for CMV DNA. Many of cCMV cases were detected in which no treating physician arranged a post-natal test of CMV DNA [46].

Furthermore, the data of the NHS showed the prevalence of clinically relevant cCMV infection. A meta-analysis had shown that 0.05% of all newborns suffer from SNHL caused by CMV [47]. This is similar to the calculated prevalence of 0.04% in our samples. However, only the infants with SNHL having a medical history of cCMV infection could be included in this 0.04%. The crude prevalence of clinically relevant cCMV infection leading to SNHL could be higher when screening all infants with SNHL detected in NHS program. Nevertheless, we are expecting more than 270 children to suffer from SNHL caused by cCMV in Germany each year based on our data.

This becomes more obvious when comparing our data with a study from Kimberlin et al. from 2015 [2]. The group stated that 24% of hearing loss at the age of 4 years was caused by cCMV. In our study, only 12.3% were caused by cCMV. As there is no routine cCMV screening in Germany for all newborns, there is no screening for cCMV in the NHS program either. We assume that there are SNHL cases with an unknown medical history of cCMV infection. This fact may explain the discrepancy between the data. There could be more precise data of SNHL caused by cCMV infection when testing neonatal Guthrie cards after failing in NHS. A study in Belgium tested this procedure and they could show that 7.3% of SNHL was caused by cCMV infection [48]. This is less than we could prove and much less than we were expecting for all cCMV cases. It is possible that there are more cases of cCMV infection causing SHNL in Germany than in Belgium. However, it is also possible that we had some false positive cases. As shown in the data of Boudewyns et al. and in the light of our results and other available evidence, proportion on SNHL due to cCMV remains controversial [48].

We assume that the CMV screening group of the maternity unit showed an overestimated prevalence of cCMV infection. The CMV cases were the total amount of

primary and secondary CMV infection. The virus transmission rate in a recurrent CMV infection is significantly lower than in primary infection [10, 49]. Thus, the prevalence of cCMV infection is <2.2%. Furthermore, in our CMV screening data (during pregnancy), it was obvious that some CMV retesting was not undertaken for various reasons (prompt discharge from the hospital, external delivery, etc.). This resulted in a missed opportunity to follow the advised steps of the AWMF guideline in the early pregnancy (for example, hygienic counseling or prenatal diagnosis in amniotic fluid) [18].

Authors emphasize that the risk of cCMV infection might have been underestimated during clinical daily practice and the 2014 guidelines were not followed there. This retrospective study cannot prove the importance to detect seroconversion, but this might change in case of an effective treatment to reduce the burden of disease due to cCMV infection also in asymptomatic infants to stop sequelae (SNHL) [36].

Approximately 94% of all pregnant women at the University Women's Hospital were not tested for CMV infection. It is impossible to detect all CMV infections when the testing is based on clinical or ultrasound findings, because not all infected women have symptoms and not all infected children have prenatal ultrasound findings [10, 50]. Thus, CMV infection during pregnancy is underdiagnosed in the daily clinical practice and the calculated prevalence of 0.23% (group h) is only the lower limit.

The data of all samples showed that the crude prevalence of clinically relevant and subclinical cCMV infection was higher than 0.04% and lower than 2.2%. Goderis et al. showed in a meta-analysis of 37 studies that the prevalence of all cCMV infections is 0.58% [47]. It is supposed that the prevalence in Germany is 0.2–0.5% [12, 51]. Due to our data and after literature review, we suppose that cCMV infection is an underestimated risk [15, 52, 53].

Strengths and limitations

It is important to present this data collection on perinatal CMV, even though there are no pregnancy follow-up data provided for the data sets. Due to using data from different sources, we are able to calculate prevalence reflecting the upper limit or prevalence for the more severe affected infants from NICU, SPC, and MMC or prevalence reflecting the lower limit cases from the NHS program (SNHL).

To calculate the prevalence on symptomatic infants, a prospective study will be needed. Furthermore, to take into account the sequelae due to cCMV, a kind of screening (maternal, neonatal) will be needed to be able to calculate the crude prevalence.

Conclusions

There are three key points of this retrospective study:

The first one is that the prevalence of clinically relevant cCMV infection is underestimated. We assume that cCMV is underdiagnosed in daily clinical practice. Precise results for prevalence of clinically relevant and subclinical cCMV infection are only determinable with a prospective study.

The second key point is that a CMV screening is necessary to detect asymptomatic infants who are also at risk of long-time sequelae due to cCMV infections. However, there is only a proven benefit of postnatal therapy for symptomatic infants to date. The benefit for asymptomatic children could not be proven to date [54]. The third key point is that according to the guidelines for diagnosis, women should be made aware of cCMV infection risk (seronegativity). They will benefit from hygienic counseling for primary prevention of cCMV [25].

Author contributions HR: conceived the study, data collection and management, data analysis, and manuscript writing. AR: conceived the study, data collection and management, project development, manuscript writing, and editing. BB: data collection and revision of manuscript. SC: data collection and revision of manuscript. BD: data collection and revision of manuscript. JF: data collection and revision of manuscript. SF: data collection and revision of manuscript. CF: data collection and revision of manuscript. AL: data analysis and revision of manuscript. IP: data collection and revision of manuscript. CS: data collection and revision of manuscript. AR: conceived the study, data collection, and manuscript editing.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest and they had full control of all primary data, and they agree to allow the Journal to review the data if requested.

Ethical approval For this type of study, formal consent is not required. Ethical approval for this study was obtained from the ethics committee of the Medical Faculty (EK17/16).

References

- Numazaki KCS (1997) Current aspects of diagnosis and treatment of cytomegalovirus infections in infants. *Clin Diagn Virol* 8:169–181
- Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ et al (2015) Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 372(10):933–943. doi:10.1056/NEJMoa1404599
- Jeon J, Victor M, Adler SP et al (2006) Knowledge and awareness of congenital cytomegalovirus among women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006:80383. doi:10.1155/IDOG/2006/80383
- Cannon MJ, Davis KF (2005) Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health* 5:70. doi:10.1186/1471-2458-5-70
- Price SM, Bonilla E, Zador P et al (2014) Educating women about congenital cytomegalovirus: assessment of health education materials through a web-based survey. *BMC Womens Health* 14:144. doi:10.1186/s12905-014-0144-3
- Meyer-Wittkopf M (2015) Die Cytomegalie-Infektion in der Schwangerschaft. *Hebamme* 28(02):90–96. doi:10.1055/s-0035-1547437
- Knabl J (2011) CMV-Infektion und -Screening in der Schwangerschaft. *Z Geburtshilfe Neonatol* 35:719–721
- Nyholm JLS (2010) Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects. *Int J Women's Health* 2:23–35
- Meyer-Wittkopf M, Buxmann H, Gonser M et al (2009) Neues zu prä- und perinatalen Cytomegalovirus-Infektion. *Frauenarzt* 6:525–527
- Revello MG (2004) Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 29(2):71–83. doi:10.1016/j.jcv.2003.09.012
- Ornoy A, Diav-Citrin O (2006) Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 21(4):399–409. doi:10.1016/j.reprotox.2005.02.002
- Hamprecht K, Jahn G (2007) Human cytomegalovirus and congenital virus infection (Humanes Cytomegalovirus und kongenitale Infektion). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50(11):1379–1392. doi:10.1007/s00103-007-0194-x
- Adler SP, Nigro G, Pereira L (2007) Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol* 31(1):10–18. doi:10.1053/j.semperi.2007.01.002
- Turner KM, Lee HC, Boppa SB et al (2014) Incidence and impact of CMV infection in very low birth weight infants. *Pediatrics* 133(3):e609–e615. doi:10.1542/peds.2013-2217
- Sorichetti B, Goshen O, Pauwels J et al (2016) Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection Is Underdiagnosed in British Columbia. *J Pediatr* 169:316–317. doi:10.1016/j.jpeds.2015.10.069
- Fowler KB (2013) Congenital cytomegalovirus infection: audiologic outcome. *Clin Infect Dis* 57(Suppl 4):S182–S184. doi:10.1093/cid/cit609
- Grosse SD, Ross DS, Dollard SC (2008) Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol* 41(2):57–62. doi:10.1016/j.jcv.2007.09.004
- Gesellschaft für Virologie (GfV), Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten (DVV) (2014) S2 k-Leitlinie Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen, AWMF Registernummer 0093/001. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/093-001L_S2k_Labordiagnostik_schwangerschaftsrelevanter_Virusinfektionen_2014-05.pdf
- Revello MG, Fabbri E, Furione M et al (2011) Role of prenatal diagnosis and counseling in the management of 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: a 20-year experience. *J Clin Virol* 50(4):303–307. doi:10.1016/j.jcv.2010.12.012
- Fowler Karen B, Sergio Stagno, Pass Robert F, Britt William J, Boll Thomas J, Alford Charles A (1992) The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 10:663–667
- Naing ZW, Scott GM, Shand A et al (2016) Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 56(1):9–18. doi:10.1111/ajo.12408

22. Yow MD, Demmler GJ (1992) Congenital cytomegalovirus disease—20 years is long enough. *N Engl J Med* 326(10):702–703. doi:10.1056/NEJM199203053261010
23. Kharfan-Dabaja MA, Boeckh M, Wilck MB et al (2012) A novel therapeutic cytomegalovirus DNA vaccine in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 12(4):290–299. doi:10.1016/S1473-3099(11)70344-9
24. Leruez-Ville MVY (2016) Optimum treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 14:479–488
25. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier A et al (2009) Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol* 46(Suppl 4):S49–S53. doi:10.1016/j.jcv.2009.09.003
26. Kling C, Kabelitz D (2015) Congenital HCMV and assisted reproduction: why not use the chance for primary screening? *Arch Gynecol Obstet* 291(6):1205–1211. doi:10.1007/s00404-014-3583-z
27. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B et al (2014) A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med* 370(14):1316–1326. doi:10.1056/NEJMoa1310214
28. Hamprecht K, Kagan KO, Goelz R (2014) Hyperimmune globulin to prevent congenital CMV infection. *N Engl J Med* 370(26):2543. doi:10.1056/NEJMc1405377#SA1
29. Nigro G, Adler SP, La Torre R et al (2005) Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 353(13):1350–1362. doi:10.1056/NEJMoa043337
30. Schampera MS, Schweinzer K, Abele H et al (2017) Comparison of cytomegalovirus (CMV)-specific neutralization capacity of hyperimmunoglobulin (HIG) versus standard intravenous immunoglobulin (IVIG) preparations: impact of CMV IgG normalization. *J Clin Virol* 90:40–45. doi:10.1016/j.jcv.2017.03.005
31. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussières L et al (2016) In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valgacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 215(4):462.e1. doi:10.1016/j.ajog.2016.04.003
32. Mareri A, Lasorella S, Iapadre G, Maresca M, Tambucci R, Nigro G (2016) Anti-viral therapy for congenital cytomegalovirus infection: pharmacokinetics, efficacy and side effect. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29:1657–1664
33. Lackner A, Acham A, Alborno T et al (2009) Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up. *J Laryngol Otol* 123(4):391–396. doi:10.1017/S0022215108003162
34. Karacan M, Batukan M, Cebi Z et al (2014) Screening cytomegalovirus, rubella and toxoplasma infections in pregnant women with unknown pre-pregnancy serological status. *Arch Gynecol Obstet* 290(6):1115–1120. doi:10.1007/s00404-014-3340-3
35. Rahav G (2007) Congenital Cytomegalovirus Infection—a Question of Screening. *Isr Med Assoc J* 9:392–394
36. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM et al (2013) Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy Childbirth* 13:96. doi:10.1186/1471-2393-13-96
37. Cannon MJ, Griffiths PD, Aston Van et al (2014) Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? *Rev Med Virol* 24(5):291–307. doi:10.1002/rmv.1790
38. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL et al (2014) Detection of congenital cytomegalovirus infection by real-time polymerase chain reaction analysis of saliva or urine specimens. *J Infect Dis* 210(9):1415–1418. doi:10.1093/infdis/jiu263
39. Ronchi A, Shimamura M, Malhotra PS et al (2017) Encouraging postnatal cytomegalovirus (CMV) screening: the time is NOW for universal screening! *Expert Rev Anti Infect Ther* 15(5):417–419. doi:10.1080/14787210.2017.1303377
40. Davis NL, King CC, Kourtis AP (2017) Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res* 109(5):336–346. doi:10.1002/bdra.23601
41. Kling C, Kabelitz D (2015) HCMV seroprevalence in couples under infertility treatment. *Arch Gynecol Obstet* 292(2):439–443. doi:10.1007/s00404-015-3640-2
42. de Vries JJ, van Zwet EW, Dekker FW et al (2013) The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model. *Rev Med Virol* 23(4):241–249. doi:10.1002/rmv.1744
43. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T et al (2013) The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 26(1):86–102. doi:10.1128/CMR.00062-12
44. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Boppa SB et al (2010) Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. *Am J Obstet Gynecol* 202(3):297.e1–8. doi:10.1016/j.ajog.2009.11.018
45. German Federal Statistical Office Livebirths in Germany. https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data.jsessionid=322C9013455F1273FF5FB0D682D9AF2F.tomcat_GO_2_?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1472552892299&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12612-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf. Accessed 30 Aug 2016
46. Smithers-Sheedy H, Raynes-Greenow C, Badawi N et al (2016) Congenital cytomegalovirus among children with cerebral palsy. *J Pediatr*. doi:10.1016/j.jpeds.2016.10.024
47. Goderis J, de Leenheer E, Smets K et al (2014) Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* 134(5):972–982. doi:10.1542/peds.2014-1173
48. Boudewyns A, Declau F, Smets K et al (2009) Cytomegalovirus DNA detection in Guthrie cards: role in the diagnostic work-up of childhood hearing loss. *Otol Neurotol* 30(7):943–949. doi:10.1097/MAO.0b013e3181b76b22
49. Kenneson A, Cannon MJ (2007) Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 17(4):253–276. doi:10.1002/rmv.535
50. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C et al (2008) Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 198(4):380.e1–7. doi:10.1016/j.ajog.2007.09.052
51. Vochem M (2003) CMV infections of the neonate: prevalence, diagnosis, therapy (CMV-Infektionen bei Neugeborenen: prevalenz, Diagnostik und Therapie). *Z Geburtshilfe Neonatol* 207(3):114–118. doi:10.1055/s-2003-40978
52. McMullen BJ, Palasanthiran P, Jones CA, Hall BV, Robertson PW, Howard J, Rawlinson WD (2011) Congenital cytomegalovirus—time to diagnosis, management and clinical sequelae in Australia: opportunities for earlier identification. *Med J Aust* 12:625–629
53. Townsend CL, Peckham CS, Tookey PA (2011) Surveillance of congenital cytomegalovirus in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 96(6):F398–F403. doi:10.1136/adc.2010.199901
54. De Vries J, Vossen A, Kroes A, Van der Zeijst B (2011) Implementing neonatal screening for congenital cytomegalovirus: addressing the deafness of policy makers. *Rev Med Virol* 21:54–61