

Diplomarbeit

**Kindliches Outcome bei konnataler und perinataler
humaner Zytomegalievirus Infektion**

Eine retrospektive Kohortenstudie

eingereicht von

Lisa Maria Eberharter

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Klinische Abteilung für Neonatologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. med. univ. Bernhard Resch
Dr. med. univ. Andreas Trobisch**

Graz, am 18.05.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 18.05.2021

Lisa Maria Eberharter eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen, die an der Durchführung und am Zustandekommen meiner Diplomarbeit ihren Anteil hatten, bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt an meinen Betreuer, Herrn Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch, für die Bereitstellung eines interessanten Themas und die hervorragende Betreuung während des Schreibens der Diplomarbeit. Er hatte stets eine freundliche Zuwendung und ein offenes Ohr für all meine Anliegen und Fragen.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei meinem Zweit-Betreuer, Herrn Dr. Andreas Trobisch, für die Informationen zur Literatur-Recherche sowie das Korrektur-Lesen meiner Arbeit.

Ich möchte mich auch herzlich bedanken bei den Damen vom Sekretariat für die hilfreiche und kompetente Unterstützung bei der Suche nach Daten im Archiv der Kinderklinik und der Frauenklinik. Der Dank gilt an Andrea Hierzer von der Neonatologie, Sabrina Hasenhüttl von der Früh- und Neugeborenen-Station und Marlies Scherzer von der Geburtshilfestation 3.

Neben den fachlichen Hilfestellungen möchte ich auch meinem persönlichen Umfeld danken für die motivierenden Worte und allzeit unterstützenden Maßnahmen für meine medizinische Laufbahn. Familie und Freunde sind für mich ein wichtiges Rückgrat. Durch ihren liebevollen Zuspruch konnte ich Kraft und Mut schöpfen und sämtliche Herausforderungen meistern.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagungen	III
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
Zusammenfassung	VIII
Abstract	X
1 Einleitung.....	1
1.1 Überblick konnatale und perinatale Infektionskrankheiten	1
1.2 Das humane Zytomegalievirus	2
1.3 Übertragungswege.....	5
1.3.1 Horizontale Übertragung.....	5
1.3.2 Vertikale Übertragung	5
1.4 Epidemiologische Daten	6
1.4.1 Seroprävalenzrate.....	6
1.4.2 Serokonversion	8
1.4.3 Transmissionsrate.....	9
1.5 Klinische Präsentation.....	10
1.5.1 Klinische Präsentation bei mütterlicher Infektion	10
1.5.2 Klinische Präsentation bei Neugeborenen	10
1.6 Diagnostik	12
1.6.1 Pränatale Diagnostik.....	12
1.6.2 Postnatale Diagnostik	17
1.7 Screening von konnataler Zytomegalievirus Infektion	18
1.7.1 Screening in der Schwangerschaft	18
1.7.2 Screening beim Neugeborenen	20
1.8 Langzeitfolgen.....	22
1.8.1 Überblick über Langzeitfolgen	22
1.8.2 Hör-Defizite	24
1.8.3 Seh-Defizite	25
1.8.4 Neurologische Defizite	26
1.9 Therapie.....	27
1.9.1 Therapie während der Schwangerschaft	27
1.9.2 Therapie von Neugeborenen mit konnataler Infektion	29
1.9.3 Cochlea-Implantat bei Hörverlust.....	32

1.10 Prävention	32
1.10.1 Allgemeine Hygienemaßnahmen	32
1.10.2 Impfungen	33
1.11 Fragestellung	35
2 Material und Methoden	36
2.1 Studiendesign	36
2.2 Datenerhebung	36
2.3 Definition der Parameter	37
2.4 Datenauswertung	39
3 Ergebnisse	40
3.1 Studienpopulation	40
3.2 Perinatale Daten	42
3.3 Klinische Präsentation.....	43
3.4 Laborparameter.....	46
3.5 Diagnostik	48
3.6 Therapie und Nebenwirkungen	49
3.7 Todesfälle	51
3.8 Entwicklungsdiagnostik	52
4 Diskussion	57
4.1 Prävalenz und perinatale Daten	57
4.2 Klinische Manifestation	58
4.3 Entwicklungsdiagnostik	60
4.4 Limitationen.....	61
4.5 Conclusio	62
Literaturverzeichnis	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CMV infizierte Zellen (Riesenzellen mit Einschlusskörperchen), Pulmonary Pathology, Cytomegalovirus Infection – Case 301, CC BY-SA 2.0	3
Abbildung 2: Weltweite CMV Prävalenz von Frauen im gebärfähigen Alter und Geburtsprävalenz einer konnatalen CMV Infektion (15).....	8
Abbildung 3: Algorithmus für Diagnose und Management einer mütterlichen und konnatalen CMV Infektion (15).....	16
Abbildung 4: Flussdiagramm Studienpopulation	41
Abbildung 5: Aufteilung der konnatal bzw. perinatal infizierten Kinder in Bezug auf das Gestationsalter (nach vollendeter Schwangerschaftswoche)	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Perinatale Daten der 41 Kinder (32 gesicherte Fälle, neun Verdachtsfälle) mit konnataler und perinataler Zytomegalievirus Infektion am LKH Graz im Zeitraum von 1990 bis 2019	42
Tabelle 2: Einteilung in asymptomatische und symptomatische konnatale Zytomegalievirus Infektion in der Studienpopulation	44
Tabelle 3: Klinische Zeichen ohne ZNS Beteiligung einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion bei symptomatisch infizierten Kindern.....	45
Tabelle 4: Klinische Zeichen einer ZNS Beteiligung einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion bei symptomatisch infizierten Kindern.....	45
Tabelle 5: Laborparameter der Studienpopulation.....	46
Tabelle 6: Diagnose-Verfahren zum Nachweis einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion bei der Studienpopulation	48
Tabelle 7: Therapie der konnatalen Zytomegalievirus Infektion in der Studienpopulation.....	49
Tabelle 8: Nebenwirkungen unter Ganciclovir Therapie in der Studienpopulation	50
Tabelle 9: Entwicklungsdiagnostik der Studienpopulation, Aufteilung in die Gruppen gesicherte Fälle, Verdachtsfälle und Gesamtkollektiv	52
Tabelle 10: Entwicklungsdiagnostik bezogen auf asymptomatische bzw. symptomatische Präsentation bei der Geburt im Gesamtkollektiv.....	54
Tabelle 11: Entwicklungsdiagnostik bezogen auf asymptomatische bzw. symptomatische Präsentation bei der Geburt in der Gruppe mit gesicherter Diagnosestellung einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion	55
Tabelle 12: Entwicklungsdiagnostik bezogen auf asymptomatische bzw. symptomatische Präsentation bei der Geburt in der Gruppe der Verdachtsfälle einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion	56

Zusammenfassung

Hintergrund: Das humane Zytomegalievirus (CMV) ist verantwortlich für die weltweit häufigste vorkommende konnatale Infektionskrankheit. Die klinische Manifestation der betroffenen Neugeborenen reicht von asymptomatisch, milden und moderaten bis zu schweren Beeinträchtigungen. Weiters kann sich eine nachteilige neurokognitive Entwicklung zeigen. Diese Studie untersucht retrospektiv die klinische Präsentation der Neugeborenen sowie deren entwicklungsneurologische Langzeitfolgen.

Methoden: In dieser Studie erfolgt eine retrospektive Analyse der Neugeborenen, die im Zeitraum von 1990 bis 2019 geboren wurden und an der neonatologischen Intensivstation bzw. in der neonatologischen Entwicklungsambulanz aufgrund einer konnatalen bzw. perinatalen Zytomegalievirus Infektion in Betreuung waren. Die Patientendaten wurden aus dem System open Medocs© entnommen und mittels Microsoft Excel 2017© und IBM SPSS Statistics© ausgewertet. Erhobene Parameter (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Diagnostik, Klinik, Labor, Bildgebung, Todesfolge, Entwicklungsdiagnostik) wurden mit Daten aus der Literatur verglichen.

Ergebnisse: Im Studienzeitraum von 30 Jahren konnten 41 Kinder (32 gesicherte Fälle, neun Verdachtsfälle) für die Analyse eingeschlossen werden. Dies entspricht für das LKH-Universitätsklinikum Graz einer Geburtsprävalenz von 0,04%. Es zeigten 14 (34%) eine asymptomatische und 27 (66%) eine symptomatische Infektion. Bei den symptomatisch infizierten Kindern hatten 14 (52%) keine ZNS-Beteiligung und 13 (48%) eine ZNS-Beteiligung. Im Langzeit-Outcome zeigten 8% der asymptomatisch infizierten Kinder einen motorischen bzw. kognitiven Entwicklungsrückstand. Symptomatische Kinder ohne ZNS Beteiligung zeigten in 30% einen motorischen und in 20% einen kognitiven Entwicklungsrückstand, in 10% eine mentale Retardierung, in 20% eine Dystrophie und in 20% Sehstörungen. Symptomatische Kinder mit ZNS Beteiligung zeigten in 50% einen motorischen und in 33% einen kognitiven Entwicklungsrückstand, in 25% eine Zerebralparese, in 25% eine Epilepsie, in 8% eine Dystrophie, in 42% eine Mikrozephalie, in 17% Sehstörungen und in 58% Hörstörungen.

Schlussfolgerungen: In unserer Studienpopulation wurden nur wenige asymptomatische Kinder erfasst. Symptomatisch infizierte Kinder zeigten im Vergleich zur Literatur je nach Studie vergleichbare Raten an Symptomen und entwicklungsneurologischen Komplikationen, jedoch auch niedrigere oder höhere Raten an Defiziten. Bezüglich der entwicklungsneurologischen Diagnostik gilt sowohl für unsere Studie als auch für Ergebnisse der Literatur: Je schwerwiegender die Präsentation bei der Geburt, desto schwerwiegender sind auch die Langzeitfolgen.

Schlüsselwörter: konnatale Zytomegalievirus Infektion, klinische Präsentation, asymptomatische Infektion, symptomatische Infektion, ZNS Beteiligung, kindliches Outcome, Langzeitfolgen

Abstract

Background: Human cytomegalovirus (CMV) is responsible for the most common congenital infections worldwide. The clinical manifestation ranges from asymptomatic, mild, moderate to severe impairment. Subsequently, neurocognitive deficits are common in symptomatic infants. Our retrospective study examines the clinical presentation of the newborns as well as their neurocognitive long-term outcomes.

Methods: This study is a retrospective analysis of newborn infants, who were born between 1990 and 2019 and treated at our neonatal intensive care unit or the outpatient clinic for neurodevelopmental follow-up due to a congenital or perinatal cytomegalovirus infection. Information gathered from the electronic patient data system open Medocs© was statistically evaluated with Microsoft Excel 2017© and IBM SPSS Statistics©. Collected parameters (gestational age, birth weight, diagnostics, clinical signs, laboratory, imaging, death, development) were compared to data from the literature.

Results: Within the study time 41 children (32 confirmed cases, nine suspected cases) were included for analysis. The birth prevalence for the State Hospital of Graz (approximately 3.500 births per year) was 0,04%. Fourteen infants (34%) had an asymptomatic and 27 (66%) a symptomatic infection. Concerning symptomatic infected children, 14 (52%) had no CNS involvement and 13 (48%) had a CNS involvement. In the long-term follow-up, 8% of asymptomatic infected children had motor and cognitive impairment. Symptomatic children without CNS involvement showed motor impairment in 30%, in 20% cognitive impairment, in 10% mental retardation, in 20% dystrophy and in 20% visual impairment. Symptomatic children with CNS involvement had motor impairment in 50% and in 33% cognitive impairment, in 25% cerebral palsy, in 25% epilepsy, in 8% dystrophy, in 42% microcephaly, in 17% visual impairment and in 58% hearing impairment.

Conclusion: In our study, few asymptomatic children were discovered. Compared to the literature, symptomatic children showed comparable rates of symptoms and developmental neurological complications, but also lower or higher rates of deficits, depending on the study. Concerning neurologic development, our study and the

literature find the same conclusion: the more severe the clinical presentation at birth, the more severe are the long-term sequelae.

Keywords: congenital cytomegalovirus infection, clinical presentation, asymptomatic infection, symptomatic infection, CNS involvement, infantile outcome, long-term sequelae

1 Einleitung

1.1 Überblick konnatale und perinatale Infektionskrankheiten

Das Akronym TORCH beschreibt Infektionen, welche konnatal oder perinatal erworben werden. Diese Infektionen werden durch verschiedene Erreger verursacht: Toxoplasma gondii, Andere („Others“, z.B. Treponema pallidum, humanes Immundefizienz-Virus), Rubella-Virus, Zytomegalievirus und Herpes simplex Virus. (1) Das neueste Virus, das zu den TORCH-Infektionen gezählt wird, ist das Zika-Virus. (2) Das Zika-Virus hat sich im Jahr 2015 in Brasilien rapide verbreitet und schädigt das Gehirn ähnlich wie andere konnatale Infektionen. Das Virus hat eine große Bedeutung für die Menschheit erlangt, daher wurde von einem Review gefordert, das Akronym TORCH durch TORZiCH zu ersetzen. (3)

Die meisten TORCH-Infektionen, wie Toxoplasmose, Röteln, Zytomegalie und Herpes, können bei Neugeborenen leicht übersehen werden, da sie oft primär asymptomatisch sind. Dies erschwert die Diagnosestellung. (1) Folgend auf eine fetale Infektion können sich verschiedene schwerwiegende Komplikationen entwickeln, dazu zählen Mikrozephalie, Multiorgan-Versagen, kongenitale Malformationen und intrauterine Wachstumsretardierung. Vorwiegend betroffen ist das zentrale Nervensystem. Pathologische Veränderungen des Gehirns verursachen neurologische, sensorische und entwicklungsbezogene Beeinträchtigungen. Ebenso können Fehlgeburten, Totgeburten oder Todesfälle in der Neonatal-Periode auftreten. (2)

TORCH-Infektionen können sowohl horizontal (von Mensch zu Mensch) als auch vertikal (von Mutter zu Kind) übertragen werden. (4) Wenn Frauen während der Schwangerschaft infiziert werden, zeigen sie oftmals keine Symptome, jedoch befinden sich die Erreger im mütterlichen Blutstrom. (2) Wenn Krankheitserreger die Plazenta durchqueren, spricht man von einer konnatalen Infektion. Je früher dies in der Schwangerschaft geschieht, desto eher wird der Fetus in seiner Entwicklung geschädigt. (5) Wenn während der Geburt Krankheitserreger aus dem Zervikalsekret eine Infektion des Kindes verursachen, spricht man von einer

perinatalen Infektion. (6) Hierbei erkranken Frühgeborene schwerer als Reifgeborene. (5)

Im Gegensatz zu anderen konnatalen Infektionen wie Rubella, Parvovirus oder Toxoplasmose schützt eine mütterliche Immunität durch das Zytomegalievirus vor Beginn der Schwangerschaft nicht vor einer Übertragung auf den Fetus. Auch Frauen mit lange zurückliegender Infektion können das Virus übertragen. (7)

Im Jahr 1974 wurde in Österreich ein landesweites Screening-Programm für schwangere Frauen und deren Kinder bis zum sechsten Lebensjahr entwickelt – der Mutter-Kind-Pass. (8) Derzeit wird während der Schwangerschaft auf Toxoplasmose, Syphilis und Hepatitis B getestet sowie ein Röteln-Antikörper-Titer bestimmt. (9) Ein universelles Screening auf das Zytomegalievirus wird routinemäßig nicht empfohlen. (10) Bei Routine-Ultraschall-Untersuchungen während der Schwangerschaft können fetale Abnormalitäten aufgrund von TORCH-Infektionen gefunden werden. Diese Ultraschall-Auffälligkeiten sind allerdings weder sensitiv noch spezifisch. Eine Diagnostik von TORCH-Erregern sollte bei begründetem Verdacht aufgrund von Patientengeschichte, klinischen Symptomen und Ultraschall-Befunden in Betracht gezogen werden. (11)

1.2 Das humane Zytomegalievirus

Das humane Zytomegalievirus, kurz CMV, gehört zu den humanen Herpesviren (humanes Herpesvirus 5). Es ist ein doppelsträngiges DNA-Virus und gehört zu der Beta-Herpesvirus-Subfamilie. (6, 12) Es verursacht die Krankheit Zytomegalie. Sobald das Virus in eine Zelle eindringt, bilden sich Riesenzellen mit Kerneinschlusskörperchen, sogenannte Eulenaugenzellen (Abb. 1). Nach der Infektion bleibt das Virus zeitlebens in Lymphozyten, es kann darauffolgend zu einer Reaktivierung kommen. (13) Das Zytomegalievirus infiziert Menschen in allen Altersstufen weltweit, normalerweise ohne erkennbare Symptome. (5) Gesundheitlich bedrohlich ist es allerdings für immunologisch schwache Personen. (14)

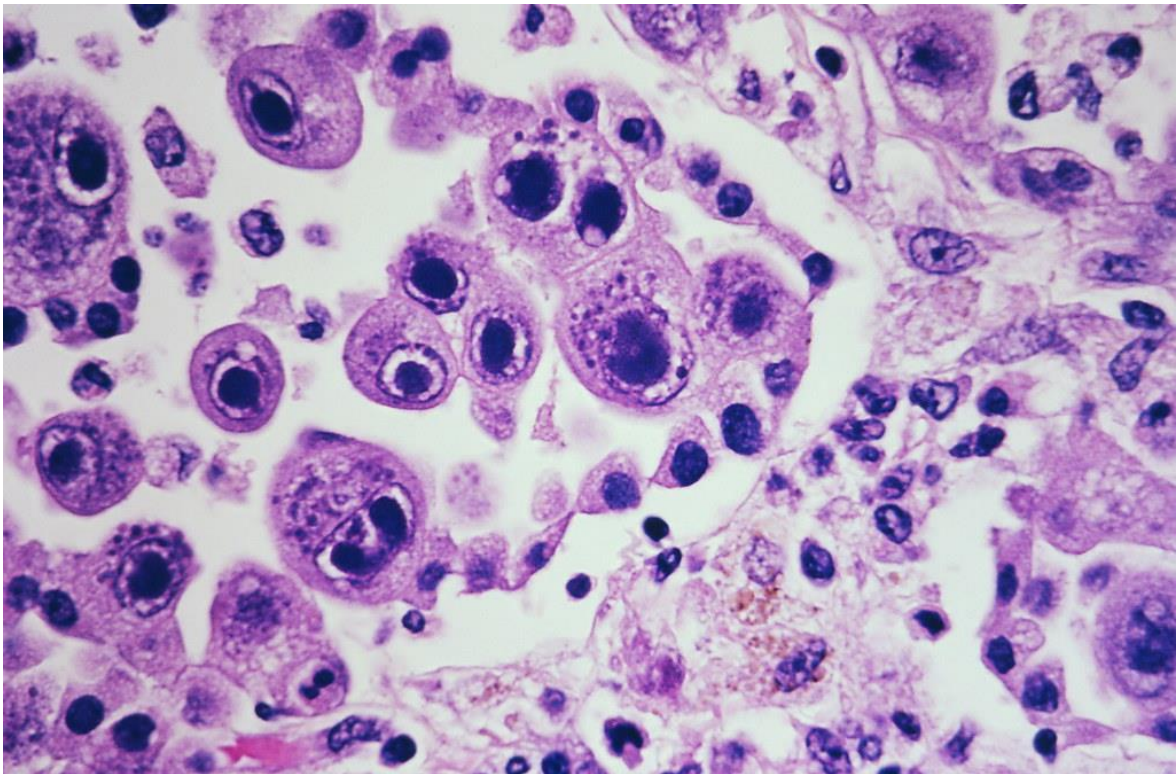


Abbildung 1: CMV infizierte Zellen (Riesenzellen mit Einschlusskörperchen), Pulmonary Pathology, [Cytomegalovirus Infection – Case 301](#), [CC BY-SA 2.0](#)

Bei einer Primärinfektion repliziert sich das Virus und befindet sich im Blut. Es wird über Speichel, Urin, Muttermilch und Genitalsekrete ausgeschieden. Durch eine Immunantwort kommt es nach mehreren Wochen zu einer Latenz-Phase, diese ist gekennzeichnet durch eine niedrige bis gar keine Virus-Replikation. Das Virus-Genom bleibt allerdings in CD14-positiven Zellen (Monozyten) sowie in CD33- und CD34-positiven Zellen des Knochenmarks, wodurch es zu einer Reaktivierung kommen kann (entspricht einer endogenen Produktion des Virus). (15)

Die Struktur des Zytomegalievirus umfasst einen DNA-Kern, ein Kapsid, ein Tegument und eine Hülle. Die virale Hülle spielt hierbei eine Schlüsselrolle, da die enthaltenen Glykoproteine für Anlagerung und Eindringen in die Wirts-Zelle verantwortlich sind. Zu diesen Strukturproteinen zählen u.a. Glykoproteine B, H, L, M, N und O. (14) Aufgrund von Polymorphismen von den Hüll-Proteinen gB und gH (Glykoprotein B und H) gibt es mehrere genetische Varianten des humanen Zytomegalievirus. Diese sind verantwortlich für eine Reinfektion bei seropositiven, schwangeren Frauen. (16) Ebenfalls in der Hülle befindet sich ein Pentamer-

Komplex aus gH- und gL-Proteinen sowie weiteren Protein-Subklassen, den sogenannten Unique Long (UL) 128, 130 und 131A Proteinen. Dieser Pentamer-Komplex ist verantwortlich für den viralen Eintritt in Endothelzellen, Epithelzellen, Monozyten und Dendritischen Zellen. Der Pentamer-Komplex spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung von Impfstoffen. (17)

Eine primäre Infektion mit dem Zytomegalievirus wird angenommen bei dem erstmaligen Auftreten von Anti-CMV-IgM-Antikörpern bei zuvor seronegativ getesteten Personen (keine Anti-CMV-IgG-Antikörper). Im Rahmen einer Erstinfektion kommt es zu einer Serokonversion. Zur Bestätigung muss eine Testung der IgG-Avidität gemacht werden. (18)

Eine nicht-primäre Infektion ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von Anti-CMV-IgG-Antikörpern bzw. CMV-DNA und Ausscheidung des Virus, obwohl die Person zuvor bereits eine humorale Immunität (Anti-CMV-IgG-Antikörper) hatte. Im Falle einer Reaktivierung leidet die Person an einer aktiven Infektion, wobei der Virusstamm ident ist mit jenem der Erstinfektion. Reaktivierte Infektionen kommen aufgrund der Latenz des Virus vor. Bei einer Reinfektion erfolgt eine Infektion mit einem genetisch unterschiedlichen Virusstamm. (18) Neueste Studien zeigen, dass seropositive Mütter vor allem eine Reinfektion mit einem anderen Virusstamm haben. (19)

Zytomegalievirus-Infektionen sind aufgrund ihres spezifischen Lebenszyklus, ihrer Mutationen und ihrer Latenz schwer zu behandeln. Derzeit benutzte Arzneimittel wie Ganciclovir, Cidofovir und Foscarnet sind nicht ausreichend effektiv zur Bekämpfung einer aktiven Infektion und zur Eradikation einer latenten Infektion. (14)

1.3 Übertragungswege

1.3.1 Horizontale Übertragung

Eine Infektion mit dem Zytomegalievirus ist in jedem Lebensalter möglich. (20) Das Virus ist sehr labil und kann nur bei engem körperlichen Kontakt übertragen werden. (6) Eine horizontale Übertragung erfolgt über nasale Sekrete, Speichel, Tränen, Urin, genitale Sekrete, transplantierte Organe und Blut. Anschließend persistiert das Virus lebenslang im Körper. (18, 21)

Bei schwangeren Frauen ist der Weg der Ansteckung unter anderem vom Alter abhängig. Frauen im Alter von 14-20 Jahren infizieren sich vor allem über Sexualkontakte, ältere Frauen vorwiegend bei Kontakt mit Säuglingen und Kleinkindern, welche das Virus ausscheiden. (6)

1.3.2 Vertikale Übertragung

Eine Übertragung des Zytomegalievirus von Mutter auf Fetus bzw. Neugeborenes kann über drei verschiedene Wege erfolgen: über die Plazenta, während der Geburt durch Schlucken von zervikalen Sekreten oder beim Stillen über die Muttermilch. Bei einer konnatalen Infektion kommt gelegentlich eine akute Erkrankung mit Schädigung des zentralen Nervensystems vor, bei den anderen beiden Wegen wesentlich seltener. (22, 23)

Von einer konnatalen Infektion spricht man, wenn das Zytomegalievirus die Plazenta passiert und den immunologisch unreifen Fetus infiziert. (24) Sowohl eine primäre Infektion der Mutter mit dem Virus als auch eine Reaktivierung des Virus kann zu einer Übertragung über die Plazenta führen. Dabei steigt das Risiko der Übertragung mit dem Gestationsalter an. Allerdings führt eine Infektion zu einem früheren Zeitpunkt zu schwerwiegenderen Schäden als zu einem späteren Zeitpunkt. (23) Bezüglich des Outcomes für betroffene Kinder wird angenommen, dass eine primäre mütterliche Infektion zu schwereren Beeinträchtigungen führt, allerdings eine nicht-primäre Infektion häufiger stattfindet. (24)

Von einer perinatalen Infektion spricht man bei der Übertragung des Zytomegalievirus über das Zervikalsekret während der Geburt. Ursächlich dafür ist

eine Virusausscheidung einer seropositiven Mutter im Zervikalsekret. Im Allgemeinen zeigen Reifgeborene keine oder nur leichte Symptome, hingegen können Frühgeborene schwer erkranken. (6, 23)

Das Zytomegalievirus kann ebenso postnatal über die Muttermilch von seropositiven Müttern übertragen werden. Grund dafür ist eine lokale Reaktivierung des Virus in Epithelzellen der Milchkanäle. Auch in diesem Fall zeigen Reifgeborene keine bis leichte Symptome, während Frühgeborene (vor allem bei einem Gestationsalter von unter 32 Wochen oder niedrigem Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm) schwer bis lebensbedrohlich erkranken können. Ursächlich hierfür ist die Unreife des Immunsystems. (6, 25) Die Übertragung des Virus durch das Stillen hat einen großen Einfluss auf die Seroprävalenz in der Gesellschaft, da die betroffenen Säuglinge und Kinder das Virus jahrelang ausscheiden und an Betreuerinnen und Betreuer von Kindereinrichtungen und andere Kinder weitergeben können. (23) Im Alter von fünf Jahren sind etwa ein Drittel der Kinder in den Vereinigten Staaten Träger des Zytomegalievirus. (20)

1.4 Epidemiologische Daten

1.4.1 Seroprävalenzrate

Das humane Zytomegalievirus hat ein weltweites Vorkommen, allerdings gibt es bedeutende Unterschiede in der Sero-Epidemiologie zwischen und innerhalb von Ländern. Einfluss auf die Prävalenz haben folgende Faktoren: geographische Lage, sozioökonomischer Status, ethnische Zugehörigkeit, Stillpraxis, Art der Kinderbetreuung sowie sexuelle Aktivität. Charakteristisch ist zudem eine altersabhängige Steigerung der Durchseuchung. (6, 15)

Bezüglich geographischer Unterschiede lässt sich festhalten, dass in westlichen, industrialisierten Ländern die Seroprävalenz des Zytomegalievirus etwa 40-60% beträgt, in Entwicklungsländern 80-100%. (21) In der Literatur wird die Seroprävalenz folgender Länder genannt: >90% in Brasilien, Indien und der Türkei, 80-90% in Südafrika, 60-70% in Australien und Kanada, 50-60% in den Vereinigten Staaten und 40-70% in Europa. (26) Als Beispiele für die Variation innerhalb von Europa sind zu nennen: etwa 30% in Irland, 46% in den Niederlande, 52% in

Frankreich, 72% in Schweden und 75% in Kroatien. (27) In Deutschland liegt die Seroprävalenzrate bei Frauen im gebärfähigen Alter bei 42-46%. (6)

Auch innerhalb einer geographischen Region variiert die Seroprävalenzrate. (15) Bei niedrigem sozioökonomischen Hintergrund finden sich die höchsten Raten. (5) So zeigt sich beispielsweise in Deutschland bei Empfängerinnen und Empfängern von Sozialhilfe eine Seropositiv-Rate von 92%, bei gesetzlich versicherten Personen von 47% und bei privatversicherten Personen von 34%. (6)

Eine Studie aus den USA (28) untersuchte die Seroprävalenzrate bei Kindern im Alter zwischen ein und fünf Jahren. Es fanden sich dabei keine Unterschiede bezogen auf das Geschlecht, allerdings bezogen auf die ethnische Zugehörigkeit. Demnach ist die Seroprävalenz bei Menschen aus Lateinamerika und Asien sowie bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe signifikant höher als bei Nicht-Lateinamerikanischen Weißen. (28)

Die Prävalenz des Zytomegalievirus bei Neugeborenen beträgt in Europa und den Vereinigten Staaten 0,5-1% aller Lebendgeborenen. (29) In Ländern mit einer höheren mütterlicher Seroprävalenz liegt die Rate der konnatalen Infektionen insgesamt höher, beispielsweise hat China eine Geburtsprävalenz von 6,1%. (24)

Die altersabhängige Steigerung der Seroprävalenz ist ein Charakteristikum des Zytomegalievirus. (15) Die oben genannte Studie aus den USA hat eine Seroprävalenz von 12,3% bei einjährigen Kindern und 31,3% bei fünfjährigen Kindern festgestellt. (28) In Deutschland steigt die Durchseuchungsrate bei Kindern unabhängig vom sozioökonomischen Status an, von 22% im Alter von 1-2 Jahren auf 32% im Alter von 14-17 Jahren. (21) Ursächlich hierfür ist das Ausscheiden des Virus in diversen Körperflüssigkeiten von infizierten Säuglingen und Kindern über mehrere Jahre, somit wird das Virus an andere Menschen (Kinder, Eltern, Betreuerinnen und Betreuer von Kindereinrichtungen) übertragen. Die jährliche Infektionsrate mit dem Zytomegalievirus beträgt in der allgemeinen Bevölkerung etwa 1-4%, diese Zahl ist etwa fünf bis zehn Mal höher für alle Personen, welche sich in einer Kinder-Tagesbetreuung aufhalten. (22, 29) Des Weiteren haben seronegative Frauen in der zweiten Schwangerschaft, wenn das erste Kind in einer Kinderbetreuung ist, ein höheres Risiko für eine primäre Infektion. (5)

In einigen Entwicklungsländern beträgt die Seroprävalenz bereits in den ersten Lebensjahren annähernd 100%. (29) Die Ansteckung geschieht aufgrund der häufigen Übertragung über die Muttermilch und bei engem Kontakt mit vielen Personen im selben Haushalt. (15)

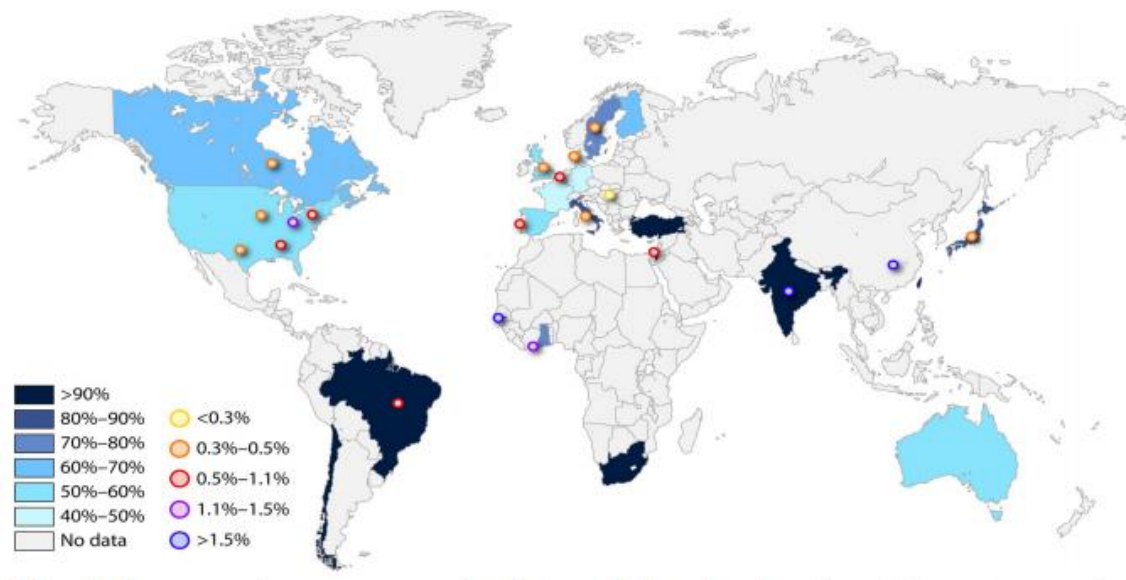


Abbildung 2: Weltweite CMV Prävalenz von Frauen im gebärfähigen Alter und Geburtsprävalenz einer konnatalen CMV Infektion (15)

1.4.2 Serokonversion

Bei einer mütterlichen Erstinfektion mit dem Zytomegalievirus kommt es zu einer Serokonversion, darunter versteht man die Änderung von CMV-IgG-negativ zu CMV-IgG-positiv. Zur Diagnose-Stellung ist ein negativer Befund kurz vor Eintritt der Schwangerschaft notwendig. (15) Ebenfalls kann der CMV-IgM-Status herangezogen werden, allerdings ist zu bedenken, dass nach einer primären Infektion der IgM-Status bis zu neun Monate erhöht sein kann und auch bei einer Reaktivierung des Virus das IgM wieder auftreten kann. Die Sensitivität beträgt lediglich 20-25%, die Spezifität beträgt 80-85%. (17) Zur Unterscheidung von primärer und nicht-primärer Infektion kann ein IgG-Aviditäts-Test verwendet werden. (12)

Die Rate der Serokonversion ist abhängig von der Seroprävalenz des Zytomegalievirus in der Gesellschaft: Bei niedriger Seroprävalenz infiziert sich eine seronegative Mutter in 1-3% der Fälle, hingegen bei hoher Seroprävalenz mit einer Rate von etwa 14%. (19)

1.4.3 Transmissionsrate

Die transplazentare Transmissionsrate ist bei Müttern mit primärer Infektion höher als bei Müttern mit nicht-primärer Infektion. (19) Die Rate der Übertragung steigt mit dem Gestationsalter an. (22) Bei einer Erstinfektion erfolgt die Übertragung im ersten Trimenon in 30%, im zweiten Trimenon in 40% und im dritten Trimenon in 70%. Im Falle einer Reinfektion oder Reaktivierung bei seropositiven Frauen findet die Übertragung vor allem im zweiten und dritten Trimenon statt, die Infektionsrate im Mutterleib beträgt etwa 1%. (6) Auch wenn die Transmissionsrate bei primärer Infektion um eine Vielzahl höher ist als bei nicht-primärer Infektion, kann man diese beiden Zahlen nicht so einfach miteinander vergleichen. Zu berücksichtigen ist die Seroprävalenz in der Gesellschaft: Man schätzt, dass weltweit mehr als zwei Drittel der konnatalen Infektionen zurückzuführen sind auf Mütter, die bereits vor der Schwangerschaft seropositiv waren. Eine Infektion in utero erfolgt somit meist infolge einer nicht-primären Infektion mit dem Zytomegalievirus. (26, 30)

Ein systematisches Review von Kurath et al. (31) hat die postnatale Übertragung des Zytomegalievirus von seropositiven Müttern untersucht. In 66-96% der Trägerinnen des Zytomegalievirus kommt es während der Still-Periode zu einer Reaktivierung mit Ausscheidung des Virus über die Muttermilch. Die Transmissionsrate von CMV über infizierte Muttermilch reicht von 5,7% bis 58,6%, diese hohe Bandbreite ist zurückzuführen auf unterschiedliche Inzidenzen des Virus je nach Bevölkerung und auf unterschiedliche Daten von Neugeborenen (Gestationsalter und Geburtsgewicht). Reifgeborene sind durch mütterliche Antikörper geschützt, welche ab Beginn des dritten Trimenons die Plazenta passieren, hingegen sind Frühgeborene noch nicht ausreichend geschützt und daher anfälliger für eine symptomatische CMV Infektion, davon betroffen sind vor allem Frühgeborene mit einem Gestationsalter von unter 32 Wochen und einem

Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm. Die mittlere Inzidenz einer postnatalen Zytomegalievirus Infektion beträgt bei Frühgeborenen 20%. (31, 32, 33)

1.5 Klinische Präsentation

1.5.1 Klinische Präsentation bei mütterlicher Infektion

Die meisten Zytomegalievirus Infektionen während der Schwangerschaft zeigen sich asymptomatisch, lediglich 5% aller schwangeren Frauen zeigen bei primärer Infektion Symptome. Die Symptome sind unspezifisch, dazu zählen Müdigkeit, Myalgien, Rhinitis, Pharyngitis, Kopfschmerzen, Fieber, zervikale Lymphadenopathie und generelles Unwohlsein. Selten treten eine Hepatitis oder Pneumonie auf. Der Umstand der Schwangerschaft scheint die Schwere der klinischen Manifestation nicht zu beeinflussen. Eine Blut-Untersuchung zeigt manchmal eine atypische Lymphozytose und einen leichten Anstieg der Alanin- und Aspartat-Amino-Transferase. (18, 22)

Das Zytomegalievirus kann bei immunologisch schwachen Patientinnen und Patienten eine Bedrohung darstellen. Zu der gefährdeten Patientengruppe zählen ältere, chronisch kranke Menschen oder Menschen mit erworbenem Immundefizienz Syndrom (AIDS) bzw. nach Organtransplantation. (14) Besonders zu erwähnen ist der Einfluss einer HIV-Infektion als Co-Faktor für Zytomegalievirus Infektion: Bei einer mütterlichen HIV-CMV-Co-Infektion und Übertragung des HI-Virus auf das ungeborene Kind tritt eine konnatale CMV Infektion häufiger auf, laut einer Studie in 10,3% bei HIV-infizierten Neugeborenen und nur 2,2% bei HIV-negativen Neugeborenen. HIV-infizierte Neugeborene haben zudem ein dreifach höheres Risiko für symptomatische konnatale Zytomegalievirus Infektion. (15)

1.5.2 Klinische Präsentation bei Neugeborenen

Konnatale Infektionen mit dem humanen Zytomegalievirus können sowohl durch primäre mütterliche Infektion als auch durch Reinfektion bzw. Reaktivierung Symptome hervorrufen. Das Risiko einer symptomatischen Infektion beträgt bei primären Infektionen 10%, bei nicht-primären 1%. (18, 19, 34) 90% der infizierten

Neugeborenen zeigen bei der Geburt keine Symptome, allerdings entwickeln 10-15% der anfänglich asymptomatischen Kinder Spätfolgen, vor allem Hörstörungen. (13, 15)

Klinische Symptome einer konnatalen Infektion reichen von milden, unspezifischen Zeichen bis zu schweren Beeinträchtigungen sämtlicher Organe. Häufig zu finden sind petechiale Ausschläge, Ikterus, Hepatosplenomegalie, Mikrozephalie (verminderter Kopfumfang), neurologische Zeichen (Lethargie, Hypotonie, Krampfanfälle, schwacher Saugreflex), sensorineurale Schwerhörigkeit, Chorioretinitis und Optikus-Atrophie. (10, 12, 34, 35) Etwa ein Drittel der infizierten Kinder werden zu früh geboren (Gestationsalter von unter 37 Wochen) und etwa die Hälfte sind zu klein für ihr Gestationsalter (SGA – Small for Gestational Age). (5, 35) Im schlimmsten Fall endet eine konnatale CMV Infektion in fetalem Tod bzw. Tod des Neugeborenen. Ebenso möglich sind Schwangerschafts-Komplikationen wie Präeklampsie. (26)

Bei einer perinatalen Infektion mit dem Zytomegalievirus zeigen Reifgeborene keine bis lediglich milde Symptome, vermutlich sind sie geschützt durch mütterliche Antikörper, welche die Plazenta übertreten haben. Die Übertragung der mütterlichen IgG-Antikörper beginnt in der 28. Schwangerschaftswoche. Bei Frühgeburt bzw. niedrigem Geburtsgewicht kann sich eine schwere Erkrankung zeigen. (6, 23)

Eine symptomatische Infektion mit dem Zytomegalievirus erfolgt postnatal über die Muttermilch normalerweise nicht bei Reifgeborenen, sondern lediglich bei Frühgeborenen. Klinische Zeichen einer postnatal erworbenen CMV Infektion sind respiratorische Beeinträchtigung, Pneumonie, Apnoe, Bradykardie, Hepatosplenomegalie, Hepatitis und graue Hautfarbe. Die Häufigkeit und Schwere von klinischen Symptomen ist abhängig von Gestationsalter. Bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen bzw. Geburtsgewicht unter 1500 Gramm kann auch eine schwere oder sogar lebensbedrohliche Erkrankung ausgelöst werden im Sinne eines sepsisähnlichen Zustands. (23, 25) Ein systematisches Review hat eine mittlere Rate von 3,7% mit symptomatischer Infektion und 0,7% mit schwerem, sepsisähnlichen Zustandsbild festgestellt. (31)

Diverse Parameter in Labor-Untersuchungen sind für eine Infektion mit dem Virus pathologisch verändert. Typische Zeichen sind Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie bzw. isolierte Neutropenie, erhöhte Leber-Enzyme (Alanin- und Aspartat-Amino-Transferase) und konjugierte Hyperbilirubinämie. Ebenso können in weiteren Untersuchungen Hör-Defizite (uni- bzw. bilaterale sensorineurale Schwerhörigkeit) und Seh-Defizite (Chorioretinitis, retinale Blutungen, Optikus-Atrophie, Strabismus oder Katarakt) festgestellt werden. Zu den typischen Veränderungen in der neurologischen Bildgebung zählen Kalzifizierungen, periventrikuläre Zysten, ventrikuläre Dilatationen, Pseudozysten, zerebelläre Hypoplasie und lentikulostriale Vaskulopathie. (10)

Differentialdiagnostisch abzuklären sind Röteln, Herpes neonatorum, Toxoplasmose, Listeriose, Syphilis sowie Morbus haemolyticus neonatorum. (13)

1.6 Diagnostik

1.6.1 Pränatale Diagnostik

Allgemeiner Überblick

Bei Verdacht auf eine primäre Infektion mit dem Zytomegalievirus während der Schwangerschaft kann pränatal eine Abklärung erfolgen. Eine Übertragung des Virus auf das ungeborene Kind kann zu einer konnatalen Infektion führen. Nicht-invasiv erfolgt die Abklärung mittels Ultraschall und Magnetresonanztomographie, invasiv mittels Amniozentese oder Cordozentese. (36, 37)

Bestätigung mütterlicher Primärinfektion

Eine mütterliche Primärinfektion kann festgestellt werden durch serologische Testung auf CMV-spezifische Immunglobuline G und M (IgG und IgM). Die Serokonversion, d.h. das erstmalige Auftreten von positiven CMV-IgG-Antikörpern, ist die einfachste Bestätigung der mütterlichen Erstinfektion, allerdings ist diese nur möglich, wenn kurz vor der Empfängnis ein Test-Ergebnis mit negativen CMV-IgG-Antikörpern vorliegt. Der IgG-Status vor Eintritt der Schwangerschaft ist aber bei den meisten Frauen nicht bekannt, daher wird auch auf CMV-IgM-Antikörper getestet. Ein positives IgM-Ergebnis kann für eine kürzlich erworbene Infektion

sprechen, allerdings muss man bedenken, dass CMV-IgM-Antikörper nach Primärinfektion für etwa sechs bis neun Monate persistieren und auch bei einer CMV Reaktivierung auftreten können. (10, 12, 15, 17, 29)

Bei Vorhandensein von positiven CMV-IgM-Antikörpern muss zur Unterscheidung einer primären bzw. nicht-primären Infektion ein CMV-IgG-Aviditäts-Test durchgeführt werden. In der Natur der CMV-IgG-Antikörper findet ein Reifungsprozess statt, d.h. dass sie in den ersten 18-20 Wochen nach Erstinfektion eine niedrige Avidität (Bindungsstärke von Antikörper zu Antigen) mit ihrem Ziel-Protein haben und erst mit der Zeit eine höhere Avidität entwickeln. Die Messung der CMV-IgG-Avidität hat bei Frauen vor der 16.-18. Schwangerschaftswoche eine Sensitivität von 100%, nach der 20. Woche reduziert sich diese drastisch auf 62,5%. Die Kombination aus positiven CMV-IgM-Antikörpern und niedriger Avidität von IgG-Antikörpern deutet auf eine kürzlich stattgefunden primäre Infektion hin. Wenn diese Kombination in der 12.-16. Schwangerschaftswoche gefunden wird, besteht ein hohes Risiko für eine konnatale Infektion. Ein hoher CMV-IgG-Aviditäts-Index deutet auf eine vergangene Infektion hin und hat, sofern es in der 12.-16. Schwangerschaftswoche gefunden wird, ein niedriges Risiko einer Infektion des ungeborenen Kindes. (5, 15, 17, 18, 26, 29)

Amniozentese

Der Goldstandard für den Nachweis einer fetalen Zytomegalievirus Infektion ist die Untersuchung der Amnionflüssigkeit auf Vorhandensein von CMV-DNA mittels PCR. Die Amniozentese soll in der 20.-21. Schwangerschaftswoche und zumindest sechs bis acht Wochen nach der mütterlichen Erstinfektion durchgeführt werden, denn das Virus wird über die fetalen Nieren ausgeschieden und erreicht erst nach dieser Zeit nachweisbare Werte. Bei früherer Durchführung kann es zu falsch negativen Testergebnissen kommen, da eine Übertragung erst verzögert auftreten kann. Die Testung mittels PCR hat eine Sensitivität von 75-100% und eine Spezifität von 67-100%. Bei einer Kombination von PCR mit Viruskultur und beiderseits positivem Testergebnis kann die Diagnose einer fetalen CMV Infektion zu 100% gestellt werden, bei zweimal negativer Testung kann zu etwa 94% die Infektion ausgeschlossen werden, allerdings kann die Übertragung auch zu einem späteren Zeitpunkt in der Schwangerschaft erfolgen. Im Falle eines negativen Amniozentese-

Befunds, aber eines positiven Befunds bei der Geburt, haben die betroffenen Neugeborenen mildere klinische Auffälligkeiten und seltener Langzeit-Folgen. (12, 15, 17, 26, 29, 36, 37)

Bei mütterlicher Erstinfektion mit dem Zytomegalievirus ist das Risiko einer Übertragung auf das Kind recht groß, dies rechtfertigt ein invasives pränatales Testen. Die Gefahr der Amniozentese besteht in der Ruptur von Membranen. (15, 17) Wenn der Verdacht einer fetalen Infektion durch Amniozentese bestätigt wird, sollen zur Einschätzung des Outcomes Ultraschall- und Magnetresonanz-Untersuchungen durchgeführt werden. (10) Für die Eltern soll eine Aufklärung über mögliche Symptome, Langzeit-Folgen, erwartetes Management und die Möglichkeit einer Schwangerschaftsbeendigung erfolgen. (15)

Cordozentese

Die Cordozentese (Nabelschnurpunktion) ist nicht notwendig für die Diagnose-Stellung einer fetalen Zytomegalievirus Infektion, allerdings kann sie Informationen über deren Outcome liefern. Es erfolgt eine quantitative Bestimmung von CMV-DNA im fetalen Blut, CMV-IgM-Antikörpern, Thrombozyten-Anzahl sowie von prognostischen Markern wie Beta-2-Mikroglobulin. Eine hohe Viruslast und CMV-IgM-Antikörper im fetalen Blut gelten als Vorhersage-Wert für symptomatische konnatale CMV-Infektion, ebenso wird eine verminderte Plättchen-Zahl als Marker einer schweren Erkrankung angesehen. Die Durchführung der Cordozentese wird nicht bei allen infizierten Frauen durchgeführt, da es die Gefahr für nachteilige Ereignisse wie z.B. spontanen Abort beinhaltet. Meist wird es schwangeren Frauen angeboten, welche in den ersten acht Schwangerschaftswochen eine Erstinfektion hatten. Eine Cordozentese wird in der 20.-21. Schwangerschaftswoche durchgeführt, die Spezifität beträgt 100%, allerdings ist die Sensitivität im Vergleich zur Amniozentese vermindert. (29, 36, 37)

Bildgebung

Eine Reihe an strukturellen Veränderungen kann sich infolge einer fetalen Infektion mit dem Zytomegalievirus zeigen. Bei bestätigter Erstinfektion der Mutter sollen im zweiten und im dritten Trimester Ultraschall-Untersuchungen durchgeführt werden, im dritten Trimester auch eine Magnetresonanztomographie. Die Sonographie hat eine schlechte Sensitivität bezüglich Diagnose-Stellung einer fetalen Infektion,

allerdings kann sie eine Hilfestellung für die Vorhersage der Prognose sein. Das MRT hat eine höhere Sensitivität, allerdings sind die Bilder schwieriger zu interpretieren und erfordern eine spezialisierte neuroradiologische Befundung. Die Computertomographie hat eine teratogene Eigenschaft und sollte daher nicht angewandt werden. Das Vorhandensein von zerebralen Auffälligkeiten im Ultraschall deutet auf ein schlechtes Outcome hin (sowohl für sensorische, motorische als auch kognitive Defizite). Während diese Auffälligkeiten häufig eine schlechte Prognose andeuten, ist ihre Abwesenheit keine Garantie für ein normales Outcome, denn in bis zu 15% der asymptomatischen Neugeborenen können sich dennoch Langzeitfolgen entwickeln. (10, 22, 26, 29, 37)

Zerebrale Veränderungen infolge einer fetalen Infektion mit dem Zytomegalievirus haben ein breites Spektrum: Mikrozephalie, ventrikuläre Dilatation, lentikulostriale Vaskulopathie, periventrikuläre Kalzifizierungen, Pseudozysten, veränderte Sulci und Gyri sowie zerebelläre Hypoplasie. Die Kombination aus Ultraschall und Magnetresonanz-Bildgebung verbessert die Sensitivität für zerebrale Läsionen, vor allem nach der 30.-34. Schwangerschaftswoche, und eine Schädigung des zentralen Nervensystems kann zu 95% festgestellt werden. Dies ist sehr nützlich, doch eine frühere Bewertung der Auswirkungen wäre wünschenswert, vor allem in Ländern, wo eine elektive Beendigung der Schwangerschaft nach der 24. Schwangerschaftswoche nicht erlaubt ist. (15, 29, 36, 38, 39)

Zu den extrazerebralen Zeichen zählen intrauterine Wachstums-Retardierung, Oligohydramnion, Vergrößerung der Plazenta mit einer Dicke von mindestens vier Zentimetern, Hepatosplenomegalie und Aszites (wegen cholestatischer Hepatitis und Leber-Insuffizienz), Kalzifizierungen in der Leber, Hydrops fetalis und hyperechogener Darm. All die genannten Auffälligkeiten sind nicht spezifisch für eine fetale CMV Infektion, doch bei bestätigter Infektion können sie auf klinische Auswirkungen hinweisen. (29, 34, 36, 38)

Bezüglich der klinischen Präsentation der betroffenen Neugeborenen geht man davon aus, dass die meisten Symptome einer konnatalen CMV Infektion nicht auf den direkten Effekt des Virus auf den Fetus zurückzuführen sind, sondern auf dessen Effekt auf die Plazenta. Eine verdickte Plazenta hat eine verminderte Oxygenierung und Ernährung des Fetus zur Folge. Eine inadäquate Versorgung

des Fetus führt zu verminderter Gewichtszunahme, vermindertem Kopfumfang, Erkrankung von Leber und Milz sowie hämatopoetische Abnormalitäten. Ebenso resultiert eine intrauterine Hypoxie in neurologischen Defiziten. (40)

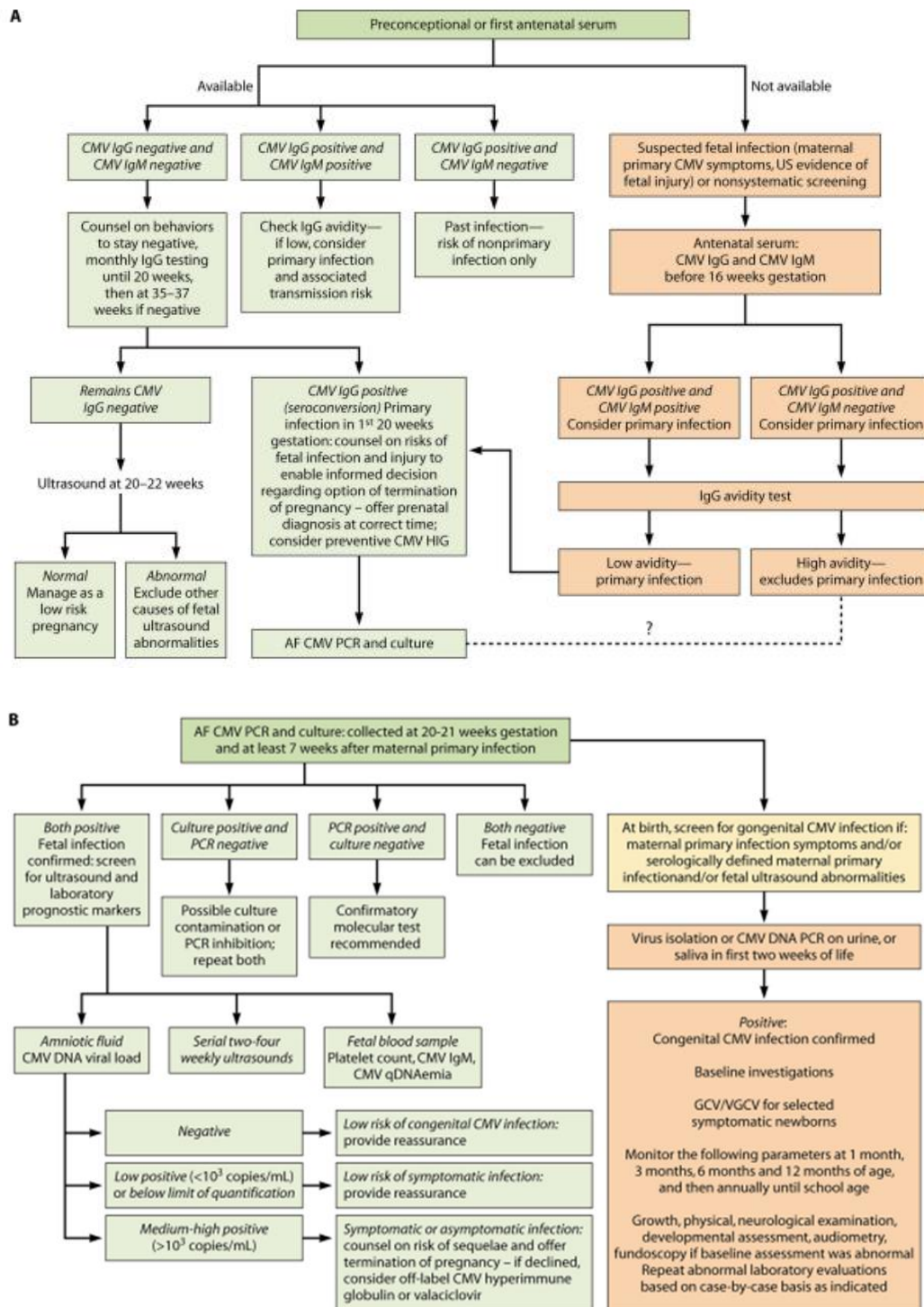


Abbildung 3: Algorithmus für Diagnose und Management einer mütterlichen und kongenitalen CMV Infektion (15)

1.6.2 Postnatale Diagnostik

Methoden der postnatalen Diagnostik

Der Gold-Standard für die Diagnose einer konnatalen Infektion mit dem Zytomegalievirus ist die Virus-Isolation aus Urin und/oder Speichel innerhalb der ersten zwei bis drei Wochen nach der Geburt. Zu einem späteren Zeitpunkt kann keine Unterscheidung zwischen konnataler und postnatal erworbener Infektion gemacht werden. Die Virus-Isolation aus Kultur von Urin bzw. Speichel war lange Zeit die Diagnostik der Wahl, mit Einführung der PCR zeigte sich dort allerdings eine höhere Sensitivität und Spezifität. Außerdem ist die PCR der Viren-Kultur aus folgenden Gründen überlegen: PCR stellt keine Ansprüche an Lagerung und Transport, liefert ein schnelleres Ergebnis und kostet weniger. Bei der Entnahme von Speichel im Kreissaal ist zu bedenken, dass ein falsch-positives Ergebnis entstehen kann aufgrund von Kontakt mit zervikovaginalen Sekreten. Nach dem Stillen soll Speichel erst frühestens nach einer Stunde entnommen werden. Bei jedem positiven Speichel-Befund auf das Zytomegalievirus wird eine Bestätigung mittels Urin empfohlen. (5, 10, 36, 41)

Labor

Labor-Untersuchungen zeigen typische pathologische Veränderungen im Bereich des hepatobiliären und retikuloendothelialen Systems bei Infektion mit dem Zytomegalievirus, dazu zählen Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, erhöhte Transaminasen und konjugierte Hyperbilirubinämie. Die Transaminasen und das Bilirubin haben ihre Höchstwerte in den ersten beiden Lebenswochen und können für mehrere Wochen erhöht bleiben, die Thrombozytopenie erreicht in der zweiten Woche ihren Höchstwert und normalisiert sich in der dritten bis vierten Lebenswoche wieder. (10, 35)

Bildgebung

Bei der Wahl der Bildgebungs-Modalität sind die jeweiligen Vor- und Nachteile, lokale Verfügbarkeit, Strahlen-Belastung sowie Kosten zu bedenken. Die Computertomographie hat die höchste Sensitivität für das Finden von Kalzifizierungen, sie ist allerdings mit einer Strahlen-Exposition vergesellschaftet. Als primäre neurologische Bildgebung wird die Sonographie empfohlen, deren

Technologie sich in den letzten Jahren stark verbessert hat und Verkalkungen ebenfalls gut darstellen kann. Für die Magnetresonanztomographie spricht die Detektion von Veränderungen der weißen Substanz sowie Abnormalitäten der Gyri und zerebelläre Hypoplasie. (42)

Bei Kindern mit Symptomen bei der Geburt finden sich in etwa 50-70% Auffälligkeiten in der neuroradiologischen Bildgebung. ZNS-Abnormalitäten können mild oder schwerwiegend sein, hierzu zählen intrakranielle Verkalkungen, ventrikuläre Dilatation, Zysten, lentikulostriale Vaskulopathie, Signal-Intensität der weißen Substanz und zerebelläre Hypoplasie. (35, 41) Mittels CT feststellbare Abnormalitäten und Mikrozephalie bei der Geburt sprechen für ein schlechtes kognitives Outcome. (39)

1.7 Screening von konnataler Zytomegalievirus Infektion

1.7.1 Screening in der Schwangerschaft

In der Literatur wird diskutiert, ob ein universelles Screening auf das Zytomegalievirus für schwangere Frauen angeboten werden soll oder nicht. Einige WHO-Kriterien, die für eine Einführung eines Screening-Programms sprechen, sind auf das Zytomegalievirus zutreffend: Es ist ein weltweites Gesundheits-Problem, eine diagnostische Testung ist verfügbar und das natürliche Verhalten des Virus ist bekannt. Allerdings wird ein universelles mütterliches Screening derzeit von keiner einzigen Guideline oder Public Health Richtlinie empfohlen. (22, 26, 29, 37)

Mögliche Strategien für die Durchführung eines Screenings sind in der Literatur beschrieben: Erstens zu nennen ist eine Testung auf CMV-spezifische Immunglobuline G und M im ersten Trimester, um eine mütterliche Erstinfektion zu detektieren. Zweitens könnte man zu Beginn der Schwangerschaft und bei der Geburt die Mutter screenen, und wenn sich eine Erstinfektion zeigt, so soll das betroffene Neugeborene auf konnatale Zytomegalievirus Infektion getestet werden. (10, 18)

Vorteile für ein mütterliches Screening werden folgend genannt: Es erlaubt eine frühe Identifikation von schwangeren Frauen mit primärer Infektion und gefährdeten Kindern und somit würde man auf die Entwicklung von Langzeit-Folgen achten.

Außerdem würden seronegative Frauen identifiziert werden und man könnte sie bezüglich Verhaltens-Maßnahmen zur Prävention einer Primärinfektion beraten. (10, 15)

Zu den Nachteilen eines universellen Screenings in der Schwangerschaft zählen folgende Argumente: Es gibt keine wirksame pränatale Behandlung bei mütterlicher Erstinfektion, es gibt keine Medikation zur Verhinderung der Übertragung auf das Kind und ein Screening-Test kann nicht voraussagen, ob eine Frau das Virus auf das Kind übertragen wird. Es gibt keinen Marker, welcher eine verlässliche Prognose über die Entwicklung des Kindes geben kann. Außerdem wird mittels Screening nur eine Primärinfektion in der Schwangerschaft erfasst, doch Neugeborene mit einer konnatalen Infektion stammen nur etwa zu einem Drittel von Müttern mit Erstinfektion und die restlichen zwei Drittel von Müttern mit Reaktivierung bzw. Reinfektion. Eine nicht-primäre Infektion kann mit einem Screening nicht erfasst werden. Ein weiteres Gegen-Argument ist, dass im Rahmen von Screening-Programmen die Rate an falsch-positiven Ergebnissen höher ist im Vergleich zu Testungen bei Frauen mit Verdacht auf eine konnatale Infektion und somit viele Frauen zusätzliche Tests und invasive Prozeduren durchführen lassen müssten. Die dadurch entstandenen Sorgen können Frauen sehr belasten. Die potenziellen Risiken einer Amniozentese wie z.B. Fehlgeburt und die Kosten der Durchführung müssen bedacht werden. Möglicherweise entscheidet sich eine Frau unnötigerweise für einen Schwangerschaftsabbruch. (10, 15, 18, 29, 37) Ein weiteres Problem ist, dass bei serologischer Testung bisher noch kein weltweit anerkannter Cut-Off-Titer für CMV-IgM-Antikörper bestimmt wurde und die Diagnostik einer mütterlichen Erstinfektion nicht einheitlich ist. Mütter mit nicht-primärer Infektion sind schwierig zu diagnostizieren aus serologischer Testung. (43)

Bevor ein universelles mütterliches Screening eingeführt werden kann, sind noch einige Entwicklungen und Erkenntnisse der Forschung notwendig. Zum einen müsste ein standardisierter und breit anwendbarer Test auf CMV-IgM-Antikörper und IgG-Aviditäts-Test eingeführt werden bzw. ein anderer Test mit hoher Sensitivität und Spezifität entwickelt werden. Dabei sollte auch eine Erkennungs-Strategie für vertikale Übertragung bei nicht-primärer Infektion entwickelt werden. Zum anderen müssten effektive Behandlungen zur Verhinderung der Übertragung des Virus von Mutter auf das Kind bzw. eine Therapie für fetale Infektionen

gefunden werden. Ebenso wichtig wäre die Forschung nach Biomarkern, welche eine Einschätzung der Gefahr einer Übertragung von Mutter auf Kind erkennen können bzw. eine zuverlässige Aussage über die Schwere der fetalen Beeinträchtigung geben kann. (29, 37)

1.7.2 Screening beim Neugeborenen

Probenmaterial

Verwendetes Proben-Material für ein Neugeborenen-Screening umfasst Speichel, Urin und Blut auf Dried Blood Spots (Guthrie Cards). Speichel und Urin wurde traditionell mittels Kultur auf das Zytomegalievirus untersucht, diese Methode hat allerdings einen großen labortechnischen und ressourcenintensiven Aufwand. Die Entwicklung von molekularen Methoden wie PCR aus Speichel und Urin ist wesentlich günstiger und basiert auf Screening-tauglichen Hoch-Durchfluss-Analysen, die eine breitflächige Anwendung als Screening-Programm möglich macht. Für beide Proben liegt die Sensitivität bei etwa 99,7%. Bei einem positiven Screening-Test sollte im Anschluss ein Bestätigungs-Test durchgeführt werden. Vor allem die Proben-Entnahme von Speichel gestaltet sich einfach, allerdings ist zu bedenken, dass die Probe falsch-positive Ergebnisse liefern kann durch Kontamination mit zervikalen Sekreten oder Muttermilch. Die Gewinnung von Urin mittels Urin-Sackerl als Screening gestaltet sich etwas schwieriger, denn sie ist abhängig von einer adäquaten Diurese und die Probe kann kontaminiert sein. Ein Nachteil von PCR Testung von Speichel und Urin im Vergleich zu Dried Blood Spots liegt darin, dass diese nicht routinemäßig entnommen werden und als Screening-Test eine Vielzahl an Proben-Material und -Auswertung erfordert. (36, 44, 45, 46)

Dried Blood Spots (DBS) werden in den meisten Ländern von allen Neugeborenen innerhalb der ersten drei Lebenstage entnommen, um ein Screening auf metabolische und genetische Erkrankungen durchzuführen. Dabei wird ein Blutstropfen aus der Ferse oder dem Finger auf ein Filterpapier getupft und getrocknet. Die Einführung für die zusätzliche Testung auf das Zytomegalievirus wäre somit sehr einfach. Der Nachteil liegt in der wesentlich niedrigeren Sensitivität von DBS im Vergleich zu Speichel-Proben. Die Viruslast ist im Blut signifikant niedriger als in Speichel und Urin. In einer prospektiven Studie ergab sich eine

Sensitivität in Dried Blood Spots von 30% verglichen mit dem Goldstandard. Retrospektive Studien oder prospektive Studien von selektierten Patientengruppen mit bekannter CMV Infektion zeigten Sensitivitäten von bis zu 100%. Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse der Sensitivität sind, dass einige Kinder keine detektierbare Virämie kurz nach der Geburt haben, und retrospektiv nur klinisch auffällige Kinder getestet wurden, welche mit einer höheren Virämie bei der Geburt vergesellschaftet sind. Die Viruslast ist bei asymptomatischen Kindern signifikant kleiner als bei Kindern mit moderaten oder schweren Symptomen einer kongenitalen Zytomegalievirus Infektion. Kinder, welche ein hohes Risiko für die Entwicklung einer sensorineuralen Schwerhörigkeit (Sensorineural Hearing Loss – SNHL) haben, werden mit wesentlich höherer Sensitivität erkannt. Ein weiterer Grund der Variabilität der Sensitivität ist, dass keine einheitliche DNA-Extraktions-Methode und kein einheitliches PCR-Protokoll verwendet wird und die Blut-Menge auf dem getupften Papier variiert. Ein großer Vorteil der Dried Blood Spots liegt darin, dass sie universell entnommen werden und retrospektiv untersucht werden können. Bei Kindern, welche eine klinische Manifestation der Zytomegalievirus Infektion haben, ist die Sensitivität in retrospektiver Auswertung ausreichend hoch. In einigen Ländern müsste jedoch die Aufbewahrungszeit für die Dried Blood Spots verlängert werden, beispielsweise müssen in Deutschland solche Proben nach drei Monaten aufgrund von Datenschutz-Anforderungen zerstört werden. Die Erlaubnis zur Langzeit-Lagerung in regionalen Screening-Zentren müsste erst politisch gesichert werden. (10, 36, 44, 45, 47)

Durchführung

Ein universelles Screening von Neugeborenen auf eine kongenitale Zytomegalievirus Infektion wird derzeit nicht empfohlen. Dafür gibt es in einigen Ländern wie dem Vereinigten Königreich, Belgien und Australien gezielte Testungen auf das Zytomegalievirus bei Säuglingen, welche das Routine-Hör-Screening nicht bestehen. Außerdem wird ein gezieltes Screening diskutiert für besondere Risikogruppen wie z.B. Frühgeborene bzw. für Kinder mit unspezifischen Symptomen wie intrauteriner Wachstumsretardierung. (10, 36)

Befürwortende Argumente für ein universelles Screening werden folgend genannt: 85-90% aller kongenital infizierten Neugeborenen sind asymptomatisch bei der

Geburt und jene Kinder mit Symptomen haben eine unterschiedliche klinische Manifestation. All diese Kinder würden ohne Screening übersehen werden. Bei den asymptomatischen Neugeborenen entwickeln 10-15% in weiterer Folge eine sensorineurale Schwerhörigkeit (SNHL) und mithilfe eines universellen Screenings würden die betroffenen Kinder früh erkannt werden. Eine frühe Identifizierung ermöglicht frühe therapeutische Interventionen. Gegen-Argumente finden sich in der möglichen psychischen Belastung von Eltern, dass sich bei dem Kind Folgeschäden entwickeln könnten, und der Zeitaufwand für die weiteren entwicklungsdiagnostischen Tests, unter anderem sollte ein audiologisches Monitoring für bis zu sechs Jahre durchgeführt werden. Der Großteil der konnatal infizierten Neugeborenen bleibt asymptomatisch und wird keine Spätfolgen entwickeln. (10, 36, 48, 49)

Vorteile für das gezielte Screening wäre eine frühe Detektion und Möglichkeit der Intervention bei betroffenen Kindern. Das gezielte Screening von Kindern, welche den Neugeborenen-Hör-Test nicht bestehen, ermöglicht eine exakte Diagnose-Stellung und hilft den behandelnden Ärztinnen und Ärzten im Management und Follow-Up. Weiters können die betroffenen Eltern eine adäquate Beratung und Unterstützung erhalten. Andernfalls könnte eine konnatale Zytomegalievirus Infektion nicht diagnostiziert werden und die Ursache für den Hörverlust unbekannt bleiben. Ein Nachteil des gezielten Neugeborenen-Screening ist, dass einige betroffene Neugeborene erst später einen CMV-assoziierten Hörverlust entwickeln und beim Neugeborenen-Hör-Screening nicht erkannt werden. (10, 45, 49)

1.8 Langzeitfolgen

1.8.1 Überblick über Langzeitfolgen

Im Rahmen einer konnatalen Infektion mit dem humanen Zytomegalievirus haben symptomatische Neugeborene im Vergleich zu anfänglich asymptomatischen Kindern ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung von beeinträchtigenden Langzeitfolgen. In Zahlen ausgedrückt zeigen etwa 40-60% der symptomatischen Neugeborenen permanente Folgen, bei den asymptomatischen lediglich 10-15%. In beiden Gruppen ist die häufigste Beeinträchtigung ein Hörverlust. Darüber hinaus

können betroffene Kinder an visuellen, motorischen und kognitiven Defiziten sowie Krampfanfällen leiden. (15, 19, 29, 35, 50, 51, 52)

Eine perinatale und postnatale Infektion mit dem Zytomegalievirus äußert sich bei Reifgeborenen nicht oder mit nur leichten Symptomen und ist nicht mit Langzeitfolgen verbunden. Von möglichen nachteiligen Auswirkungen sind nur Frühgeborene betroffen. In zwei Studien (32, 33), welche das Outcome von Frühgeborenen mit postnatal erworbener CMV Infektion untersucht haben, finden sich bis zum Alter von zwei Jahren keine Unterschiede in der sensorischen und neurologischen Entwicklung. Eine dieser Studien (33) stellte bei betroffenen Kindern im Alter von sechs Jahren bezüglich der kognitiven Leistung eine leichte Abweichung zu nicht-infizierten Kindern fest. (6, 32, 33) Eine Studie aus Deutschland (53) verglich Jugendliche, welche Very Preterm (Gestationsalter von 28 bis 31 Wochen) geboren wurden und sich sehr früh postnatal mit dem Zytomegalievirus infiziert haben, mit jugendlichen Kontroll-Personen, welche reif geboren wurden und sich normal entwickelt haben. Ehemalige Frühgeborene mit früher postnataler CMV Infektion erreichen dabei im Jugendalter in sämtlichen kognitiven Fähigkeiten signifikant niedrigere Werte als Kontroll-Personen. (53)

Prädiktoren für ein schlechtes neurologisches Outcome bei symptomatischen Neugeborenen sind Mikrozephalie und in der Computertomographie feststellbare Abnormalitäten. Mikrozephalie ist signifikant assoziiert mit einer nachteiligen Entwicklung von Hör- und Seh-Vermögen sowie mit intellektuellen Fähigkeiten. Für asymptomatische Kinder gibt es derzeit keine zuverlässigen Vorhersage-Werte eines ungünstigen Outcomes. (35, 39, 54) Für alle konnatal infizierten Kinder werden weiterführende Untersuchungen empfohlen, diese beinhalten bei symptomatischen Neugeborenen eine regelmäßige Beurteilung von Hören, Sehen und neurologischer Entwicklung bis zum Schuleintritt, während bei asymptomatischen Kindern lediglich ein auditives Monitoring erfolgen soll. (15)

1.8.2 Hör-Defizite

Der Hörverlust infolge einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion kann sich äußerst unterschiedlich präsentieren: Einseitig oder beidseitig, mild bis schwerwiegend, von Geburt an bis zu einem späteren Beginn und der Verlauf häufig progressiv (verschlechternd) oder fluktuierend (schwankend). (41, 55)

Die Gesamt-Prävalenz der sensorineuralen Schwerhörigkeit (SNHL) infolge einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion liegt bei etwa 13%. (56, 57) Neugeborene mit einer symptomatischen Präsentation bei der Geburt entwickeln häufiger eine SNHL als asymptomatische Kinder. (55) Laut einigen prospektiven Studien leiden etwa 50% der symptomatischen und 10% der asymptomatischen Fälle an einer SNHL. Die Hälfte der asymptomatischen Kinder hat einen beidseitigen Hörverlust. (35) Symptomatische Kinder haben signifikant häufiger einen bilateralen Hörverlust. (48) Das Vorkommen einer schwerwiegenden, bilateralen SNHL beträgt 2%. (58)

Progressionen, Fluktuationen und Late-Onset einer Schwerhörigkeit sind sehr typisch für eine konnatale Zytomegalievirus Infektion. Das Risiko, eine SNHL ab dem Alter von fünf Jahren zu entwickeln, ist sehr gering, dennoch sind ein verzögerter Beginn und ein progressives Fortschreiten bis ins Erwachsenenalter möglich. (35, 41, 58) Für das Vorkommen von Progression und Late-Onset gibt es zwischen symptomatischen und asymptomatischen infizierten Kindern keinen Unterschied. (48) Ein später Beginn zeigt sich in 33-50% der Fälle. Die Rate der fortschreitenden Verschlechterung ist in beiden Gruppen mit etwa 50% gleich häufig, allerdings findet in der symptomatischen Gruppe eine Progression früher statt (Median liegt bei einem Alter von 33 Monaten, in der asymptomatischen Gruppe bei 44 Monaten). Ein fluktuierender Verlauf zeigt sich in etwa 30% der symptomatischen und 50% der asymptomatischen Kinder. (59)

Die Art der mütterlichen Infektion hat einen Einfluss auf das Vorkommen von einer sensorineuralen Schwerhörigkeit: Kinder von Frauen mit primärer Infektion während der Schwangerschaft haben häufigere und schwerwiegendere Hör-Defizite als Kinder von Frauen mit nicht-primärer Infektion. (59) Ebenso Einfluss auf das Vorkommen von Hörverlust hat das Ausmaß der klinischen Symptome bei der Geburt. Eine Studie von Pinninti et al. (52) untersuchte die Häufigkeit einer SNHL in drei Gruppen mit unterschiedlicher Schwere der konnatalen Zytomegalievirus

Infektion, dabei zeigten Kinder mit Beteiligung des zentralen Nervensystems mit einem Anteil von 58,2% signifikant häufiger eine SNHL als Kinder mit Symptomen im blutbildenden und hepatobiliären System (37,7%) oder Kinder mit nur Petechien (21,7%). (52) Neben der ZNS-Beeinträchtigung tragen auch hohe Werte an CMV-DNA im Blut bei der Geburt ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Schwerhörigkeit. (41)

Die Mehrheit der sensorineuralen Schwerhörigkeiten wird innerhalb der ersten sechs Monate diagnostiziert. (50) Der Zeitpunkt des Hör-Verlustes ist entscheidend für die Sprach-Entwicklung. Die sogenannte prälinguale Taubheit verhindert ein normales Erlernen von Sprache und Sprechen. Im Gegensatz dazu entsteht bei postlingualer Taubheit der Hörverlust erst nach der Sprach-Entwicklung und betroffene Kinder können damit verbundene Probleme in Kommunikation, Kognition und sozialem Umfeld besser ausgleichen. Ein multidisziplinäres Vorgehen in der Begleitung von Kindern mit Hörverlust ist notwendig, um ungünstigen Folgeerscheinungen entgegenzuwirken. (56, 57)

1.8.3 Seh-Defizite

Visuelle Einschränkungen aufgrund einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion findet sich in 22-58% der betroffenen Fälle. (15) Symptomatische Neugeborene haben deutlich häufiger Seh-Defizite und ein bedeutend schlechteres visuelles Outcome als asymptomatische Kinder. Im Gegensatz zu sensorineuraler Schwerhörigkeit sind visuelle Defekte nicht progressiv oder von verzögertem Beginn. (41, 60)

Zwei Studien untersuchten die Häufigkeit von Seh-Defiziten in symptomatisch präsentierenden Kindern. Die Häufigkeit der einzelnen Krankheitsbilder wird wie folgt angegeben: 29% Astigmatismus, 23,4% bzw. 25% Strabismus, 19,5% bzw. 25% Chorioretinitis bzw. folgend chorioretinale Narben, 14% bzw. 14,3% Nystagmus, 14,3% kortikal visuelle Beeinträchtigung und 11,7% bzw. 12% Optikus-Atrophie. Das Seh-Vermögen ist in 67% normal, in 12% leicht bis moderat vermindert, in 6% niedrig und in 15% erfolgt eine Erblindung. (54, 60)

Bei asymptomatischen Kindern findet sich eine Chorioretinitis in 2% (35) und ein Strabismus in 1,8%. (60)

1.8.4 Neurologische Defizite

Bei symptomatischen Neugeborenen mit konnataler Zytomegalievirus Infektion ist die größte Besorgnis, dass die neurologische Entwicklung beeinträchtigt ist und damit schwerwiegende Langzeitfolgen auftreten, dies gilt vor allem bei Mitbeteiligung des zentralen Nervensystems. Hier zeigen sich Mikrozephalie, Krampfanfälle, Lethargie oder Hypotonie, Trinkschwäche und Auffälligkeiten in der neurologischen Bildgebung. Vor allem Mikrozephalie ist stark assoziiert mit einer nachteiligen neurologischen Entwicklung. (41) Sie tritt bei etwa 50% der symptomatischen und 5% der asymptomatischen Kinder auf. (19, 35) Motorische und kognitive Probleme werden meist im Alter von zwei bis drei Jahren diagnostiziert. (50)

Die kognitive Entwicklung wird anhand des Intelligenz-Quotienten gemessen. Eine intellektuelle Beeinträchtigung zeigt sich anhand eines IQ von unter 70. Symptomatische Kinder haben in etwa 43% einen IQ von unter 70, in 17% eine grenzwertige Beeinträchtigung und in 40% eine normale Intelligenz. (41, 54) Das Ausmaß der klinischen Symptome bei der Geburt bestimmt auch hier das Vorkommen eines verminderten IQ. Eine Studie von Pinninti et al. (52) hat ergeben, dass signifikant mehr Kinder mit ZNS-Beteiligung einen IQ von unter 70 (59%) haben als Kinder mit transienten Symptomen in Blutbildung und hepatobiliären System (20%) oder Kinder mit Petechien als einziges Symptom (0%). (52) Eine longitudinale Studie aus Texas (61) untersuchte über einen Zeitraum von 18 Jahren asymptomatisch infizierte Kinder hinsichtlich ihrer Intelligenz und akademischen Leistung. Dabei wird festgestellt, dass konnatal infizierte Kinder mit einem normalen Hörvermögen im Alter von zwei Jahren kein erhöhtes Risiko für verminderte Intelligenz oder akademische Leistung haben. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zu einer Kontrollgruppe. (61) Zu demselben Ergebnis kommen zwei großflächige Populations-basierte Studien aus Schweden und England. Kinder mit normaler neurologischer Entwicklung oder milden Einschränkungen haben keine signifikanten Unterschiede zu einer Kontrollgruppe. (62)

Bezüglich motorischer Defekte findet man in der Literatur unterschiedliche Zahlen. Eine retrospektive Kohortenstudie gibt eine Gesamt-Prävalenz von 12% an, wobei 19,2% auf symptomatische und 10,3% auf asymptomatische Neugeborene entfallen. (63) Ein anderer Artikel gibt an, dass sich motorische Defizite in 5% der asymptomatischen Kinder finden. (35) Eine Zerebralparese findet sich in insgesamt 1,5% von konnatal infizierten Kinder, aufgeteilt auf 3,9% in der symptomatischen und 0,9% in der asymptomatischen Gruppe. (63)

Krampfanfälle sind signifikant häufiger bei Kindern, welche aufgrund von klinischem Verdacht diagnostiziert werden, als Kinder, welche über Screening identifiziert wurden (23% bzw. 11%). (48)

1.9 Therapie

1.9.1 Therapie während der Schwangerschaft

Derzeit wird während der Schwangerschaft weder eine antivirale Therapie noch eine passive Immunisierung mittels CMV Hyperimmunglobulin zur Verhinderung der Übertragung des Zytomegalievirus bzw. zu dessen Behandlung routinemäßig durchgeführt. Beide Interventionen werden in Studien auf Effektivität und Risiko untersucht, gelegentlich werden schwangere Frauen auf Wunsch Off-Label therapiert. (6, 29, 64)

Eine prospektive Studie von Nigro et al. (65) hat die Anwendung von CMV Hyperimmunglobulin (CMV HIG) bei schwangeren Frauen mit primärer CMV Infektion untersucht. In einer Gruppe wurde der Nachweis einer fetalen Infektion durch Amniozentese erbracht und schwangeren Frauen eine einmalige Hyperimmunglobulin-Gabe zur Therapie der fetalen Infektion angeboten. Von 31 Frauen mit CMV HIG Therapie hat nur eine ein symptomatisches Kind geboren, während 7 von 14 Frauen ohne therapeutische Intervention ein Kind mit symptomatischer Erkrankung bekommen haben. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. In der zweiten zu untersuchenden Gruppe wurde keine Amniozentese durchgeführt (keine bewiesene fetale Infektion) und den betroffenen Frauen wurde eine monatliche Hyperimmunglobulin-Gabe zur Prävention einer Übertragung angeboten. 19 von 47 Frauen ohne präventive Maßnahme haben ein Kind mit

konnataler CMV Infektion geboren, verglichen dazu waren es nur 6 von 37 Frauen mit Verabreichung von CMV HIG. Die Rate an intrauteriner Transmission wurde von 40% auf 16% signifikant reduziert. (65) Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, Doppelblind-Studie (66) hat ebenfalls die Gabe von Hyperimmunglobulin zur Prävention einer konnatalen CMV Infektion untersucht. Es erfolgte eine 1:1 Zuordnung der 124 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer zu einer monatlichen intravenösen Verabreichung von Anti-CMV-IgG-Antikörpern oder zu einer Verabreichung von Kochsalz als Placebo. Die Intention-To-Treat-Analyse ergab einen Anteil einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion von 30% bei Frauen mit präventiver CMV HIG Verabreichung und 44% bei Frauen mit Placebo. Die Verminderung der Übertragung des Virus von der Mutter auf das ungeborene Kind ist nicht statistisch signifikant. Geburtshilflich nachteilige Vorkommnisse wie Frühgeburt, Präeklampsie und fetale Wachstumsretardierung sind mit 13% häufiger in der CMV HIG Gruppe aufgetreten als mit 2% in der Placebo Gruppe. Bezüglich der klinischen Präsentation von infizierten Neugeborenen zeigten sich keine Unterschiede. Eine passive Immunisierung bewirkte keine signifikante Veränderung des Levels an DNA im mütterlichen Blut oder in der Plazenta. Auch innerhalb einer Studiengruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der DNA Levels zwischen Frauen mit und Frauen ohne Transmission auf den Fetus. (66) Da eine konnatale Zytomegalievirus Infektion nicht zuverlässig verhindert werden kann und sogar nachteilige geburtshilfliche Ereignisse bei der Therapie mittels Hyperimmunglobulinen häufiger auftreten, wird derzeit dessen Verwendung nicht routinemäßig empfohlen. (64)

Eine Studie (67) untersuchte die Gabe von oralem Valaciclovir für schwangere Frauen mit nachgewiesener Übertragung des Zytomegalievirus auf das Kind (Detektion mittels PCR aus der Amnionflüssigkeit und Hinweis einer fetalen Erkrankung aufgrund von extrazerebralen Ultraschall-Auffälligkeiten). Betroffene Frauen wurden viermal täglich mit zwei Gramm Valaciclovir oral therapiert. Ein positiver Effekt konnte nachgewiesen werden: Es zeigt sich eine statistisch signifikant verminderte Viruslast sowie eine erhöhte Thrombozyten-Zahl im fetalen Blut. Der Anteil der asymptomatischen Neugeborenen betrug 82%. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass weitere randomisierte Studien notwendig sind, um das Ergebnis der vorliegenden Studie zu bestätigen. (29, 67) Valaciclovir kann in der

Schwangerschaft verwendet werden, da es weder nachteilige Effekte noch Teratogenität aufweist. (40) Eine antivirale Therapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir wird für schwangere Frauen nicht empfohlen. (6) Während der Schwangerschaft und Stillzeit ist die Gabe von Ganciclovir kontraindiziert, da es im Tierexperiment Hinweise auf embryotoxische Wirkung gegeben hat. (68)

1.9.2 Therapie von Neugeborenen mit konnataler Infektion

Eine antivirale Therapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir wird zurzeit nur für Neugeborene mit symptomatischer konnataler Zytomegalievirus Infektion mit schweren systemischen oder zentralnervösen Beeinträchtigungen empfohlen. Beide Medikamente sind effektiv, allerdings auch mit Nebenwirkungen und Komplikationen verbunden, die Schwere der Symptome und Langzeitfolgen rechtfertigt aber eine spezifische antivirale Therapie. In diversen Studien wird derzeit die Behandlung von asymptomatischen Kindern mit Valganciclovir untersucht. Ob eine asymptomatische konnatale CMV Infektion in Zukunft behandelt werden soll, ist derzeit noch unklar. Momentan beschränkt sich eine Behandlung von asymptomatische Kinder nur auf nicht-pharmakologische Interventionen wie z.B. Physio- und Ergotherapie sowie Hörgeräte. (13, 15, 56, 64, 69)

Ganciclovir wird über einen Zeitraum von sechs Wochen in einer Dosierung von 10-15 mg/kg/Tag intravenös verabreicht. (13) Eine randomisiert kontrollierte Studie von Kimberlin et al. (70) hat den Effekt von Ganciclovir auf das Hörvermögen von Kindern mit symptomatischer konnataler Zytomegalievirus Infektion mit Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems untersucht. Es wurden 42 Neugeborene untersucht. Ein Teil der Kinder hat eine sechswöchige Therapie mit Ganciclovir (6 mg/kg pro Dosis mit intravenöser Verabreichung alle 12 Stunden) erhalten, der andere Teil hat keine Behandlung erhalten. Primärer Endpunkt war eine Verbesserung des Hörvermögens bzw. ein Gleichbleiben bei ursprünglich normalem Hörvermögen in einem Follow-Up von sechs Monaten. In der Analyse des besseren Ohrs haben 84% der Kinder mit Ganciclovir-Therapie und 59% der Kontroll-Gruppe den primären Endpunkt erfüllt, der Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant. In der Analyse des totalen Hörvermögens zeigt sich durch

Therapie jedoch ein signifikanter Unterschied. In einem Follow-Up von zwölf Monaten zeigen sich sowohl für das bessere Ohr als auch für das gesamte Hörvermögen signifikant bessere Ergebnisse durch Ganciclovir-Therapie als ohne Behandlung – eine Hörverschlechterung ist bei 21% der Kinder mit Ganciclovir-Therapie und bei 68% der Kontroll-Gruppe aufgetreten. Die antivirale Therapie mit Ganciclovir stellt somit eine Prävention gegenüber einer Verschlechterung des Hörens dar. (70) Eine andere randomisiert kontrollierte Studie von Oliver et al. (51) untersuchte ebenfalls die Wirksamkeit von Ganciclovir, dabei erhielt ein Teil der Neugeborenen Ganciclovir über eine Dauer von sechs Wochen pro Tag insgesamt 12 mg/kg, aufgeteilt auf zwei Dosen, der andere Teil keine antivirale Therapie. Bei der Gruppe mit Therapie zeigt sich eine signifikant geringere Entwicklungsverzögerung nach sechs und zwölf Monaten, dennoch kann die Mehrheit der therapierten Säuglinge nicht als „normal entwickelt“ bezeichnet werden. Die Ergebnisse zeigen zumindest, dass sich die Wahrscheinlichkeit eines Hörverlustes in den ersten beiden Lebensjahren durch die Gabe von Ganciclovir vermindern lässt. (51)

Die Nebenwirkungen von Ganciclovir umfassen hämatologische Toxizität (Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie – dies erfordert regelmäßige Blutbildkontrollen), Symptome des zentralen Nervensystems (Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwindel, Krämpfe) und des Verdauungstraktes (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe). Im Tierexperiment zeigen sich Hinweise auf Kanzerogenität bzw. Teratogenität. Von klinischer Bedeutung ist vorwiegend die Neutropenie, sie tritt bei etwa zwei Dritteln der mit Ganciclovir behandelten Säuglinge auf und führt aufgrund von Infektionen mit Bakterien oder Pilzen zu einer erhöhten Mortalität. Die Erfordernis eines Langzeit-intravenösen-Zugangs für die Ganciclovir Verabreichung stellt eine Eintrittspforte für Bakterien dar. Nutzen und Risiken einer Ganciclovir Therapie sollen gegeneinander abgewogen werden. Wenn sich Ärztinnen und Ärzte sowie Familie für eine Behandlung entscheiden, so sollte diese innerhalb des ersten Lebensmonats gestartet werden und die Kinder laufend auf unerwünschte Nebenwirkungen wie Neutropenie überwacht werden. Die gezeigte hohe Toxizität schließt derzeit die Behandlung von asymptomatischen Kindern aus, denn deren Risiko für Langzeitfolgen liegt nur bei etwa 13%. (15, 51, 56, 68, 69, 70)

Alternativ zu Ganciclovir kann dessen Prodrug Valganciclovir oral verabreicht werden. Die American Academy of Pediatrics empfiehlt eine sechsmonatige Therapie mit Valganciclovir. Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie von Kimberlin et al. (71) hat die Wirksamkeit von einer sechswöchigen Gabe von Valganciclovir mit einer längeren Verabreichung von sechs Monaten bei Neugeborenen mit symptomatischer konnataler CMV Infektion verglichen. Alle 96 Teilnehmerinnen und Teilnehmer haben Valganciclovir für sechs Wochen erhalten, danach erfolgte eine Randomisierung in einer 1:1 Ratio, wobei die Säuglinge für weitere 4,5 Monate entweder die Therapie fortlaufend erhalten haben oder ein Placebo erhalten haben. Das Follow-Up von sechs Monaten zeigte keine signifikante Verbesserung in der Beurteilung des besseren Ohrs. Das Follow-Up von zwölf und 24 Monaten zeigte dafür ein verbessertes gesamtes Hörvermögen in der Sechs-Monats-Therapie-Gruppe als in der Sechs-Wochen-Therapie-Gruppe. Es gab keinen weiteren Hörverlust, ausgenommen sind jene Kinder mit schwerer Beeinträchtigung. In entwicklungsneurologischen Untersuchungen mit Beurteilung durch Bayley Score III für Säuglinge und Kleinkinder zeigten sich signifikant bessere Ergebnisse durch eine längere Valganciclovir Therapie für Sprache und rezeptive Kommunikation. Alle anderen Komponenten des Bayley Score III tendierten in Richtung verbessertes Outcome bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmern der Sechs-Monats-Therapie, allerdings ohne statistische Signifikanz. Eine andere Studie (72) mit einem Langzeit-Follow-Up von fast zehn Jahren stellte fest, dass eine Behandlung mit Valganciclovir meist nur eine kurzzeitige Verbesserung des Hörvermögens bewirkt und auf lange Zeit betroffene Kinder trotz Therapie eine Progression des Hörverlustes haben. Valganciclovir hat im Vergleich zu Ganciclovir ein günstigeres Nebenwirkungsprofil, hier beträgt die Rate an Neutropenie lediglich etwa ein Viertel. Eine schwerwiegende hämatologische Nebenwirkung, allen voran ein Absinken der Neutrophilenzahl, wird normalerweise nicht beobachtet, dies ist vermutlich zurückzuführen auf eine niedrigere Plasma-Spitzenwert-Konzentration durch orale Gabe im Vergleich zu einer intravenösen Verabreichung. (5, 13, 56, 71, 72, 73, 74)

1.9.3 Cochlea-Implantat bei Hörverlust

Eine durch konnatale Zytomegalievirus Infektion verursachte sensorineurale Schwerhörigkeit (SNHL) ist im Gegensatz zu anderen SNHL-Formen behandelbar. (72) Ein Zytomegalievirus-assoziiertes Hörverlust kann nicht nur mittels antiviraler Medikamente therapiert, sondern auch durch Hörgeräte und Cochlea Implantate ausgeglichen werden. (56) Das Hörvermögen ist essenziell für das Erlernen von Kommunikation und Verhalten, somit stellt das Cochlea Implantat eine wichtige Strategie für eine Verbesserung von Hören und Sprache dar. (55)

Ein systematisches Review von Fletcher et al. (55) untersuchte das Outcome von CMV-assoziiertem Hörverlust und dessen Behandlungs-Strategien. Elf Studien haben das Outcome von Cochlea Implantaten untersucht, es wird eine signifikante Verbesserung im rezeptiven und/oder expressiven Outcome in allen elf Studien angegeben. Der Grad einer Verbesserung ist dabei abhängig von assoziierten kognitiven Beeinträchtigungen wie z.B. intellektuelle Einschränkung oder Autismus. Patientinnen und Patienten mit zusätzlich anderen kognitiven Beeinträchtigungen profitieren weniger von einer Cochlea Implantation als jene mit alleiniger konnataler CMV Infektion. Eine der Studien zeigt, dass anfänglich asymptomatische Kinder einer konnatalen CMV Infektion von einer Cochlea-Implantation besser profitieren als symptomatische Kinder. (55)

1.10 Prävention

1.10.1 Allgemeine Hygienemaßnahmen

Die Prävention einer mütterlichen Erstinfektion mit dem humanen Zytomegalievirus ist die derzeit einzige verfügbare Methode, um eine daraus resultierende konnatale Infektion zu verhindern. Schwangere Frauen sollen über die Existenz des Zytomegalievirus, potenzielle Gefahren für das ungeborene Kind, die wahrscheinlichsten Quellen einer Übertragung und Verhaltensmaßnahmen zur Verhinderung einer Infektion informiert werden. Die Schulung auf Hygienemaßnahmen ist ein einfacher und kostengünstiger Weg, um das Vorkommen einer konnatalen CMV Infektion zu senken. Studien haben signifikant niedrigere Infektionsraten infolge einer Hygieneschulung festgestellt. (26, 29, 34)

Infizierte Kinder scheiden das Zytomegalievirus über mehrere Jahre in Speichel und Urin aus. Wichtig für schwangere Frauen im Umgang mit Kindern sind regelmäßiges und sorgfältiges Händewaschen nach Kontakt mit Körperflüssigkeiten (Abwischen von Tränen und Nase sowie Windel-Wechsel), Vermeidung von Küssen auf den Mund und Vermeidung einer gemeinsamen Benutzung von Besteck, Geschirr oder Handtüchern. (6, 15, 26, 29, 44)

1.10.2 Impfungen

Derzeit gibt es keine zugelassene aktive Immunisierung gegen das humane Zytomegalievirus. Bereits in den 1970er Jahren begann die Impfantwicklung, damals richteten sich alle Bemühungen um die Verhinderung einer primären Infektion. Da allerdings die Mehrheit der konnatal infizierten Kinder von Müttern mit nicht-primärer Infektion stammen, wird mittlerweile auch an einem Schutz vor Reaktivierung und Reinfektion geforscht. Im Jahr 2000 legte die National Academy of Medicine aus den USA das Zytomegalievirus für die höchste Priorität einer Impfantwicklung fest. Die größte Herausforderung für die Entwicklung einer effektiven Impfung liegt in der genetischen Vielfalt des Virus. Eine Prävention ist vor allem für zwei Risiko-Populationen wichtig: Schwangere Frauen und immungeschwächte Personen (beinhaltet auch Patientinnen und Patienten mit Transplantationen). (7, 44, 64, 75, 76)

Zu Lebendimpfstoff-Kandidaten zählen u.a. Towne, AD169 und Towne/Toledo, zu den Totimpfstoffen u.a. rekombinierte gB-Subunit-Impfung, DNA- oder RNA-basierte Impfung, Virus-Protein-Impfung oder Pentamer Komplex Impfung. (75) Untersuchungen der Effektivität von Lebendimpfstoffen haben keinen ausreichenden Schutz vor einer Infektion mit dem Zytomegalievirus gezeigt. (64) Die Towne Impfung hat sich durch sichere Anwendung erwiesen, allerdings zeigte sich bei Personen mit Nieren-Transplantation und schwangeren Frauen kein adäquater Schutz. (69, 76) Eine wichtige Errungenschaft in der Impfantwicklung war die Isolation des Glykoprotein B (gB), einem Oberflächenprotein des Zytomegalievirus. In Kombination mit MF59-Adjuvans bilden sich gute Messwerte an neutralisierenden Antikörpern im menschlichen Körper. (76) Eine von Pass et al. durchgeführte Studie untersuchte die Wirksamkeit einer gB-Subunit-Impfung bei

schwangeren Frauen. Das Ziel war die Verhinderung einer primären Infektion während der Schwangerschaft. Geimpfte Frauen haben in 50% weniger konnatal infizierte Kinder bekommen als nicht-geimpfte Frauen. (44, 64) Eine Auffrischimpfung hat nach mehreren Monaten höhere Antikörper-Titer gezeigt, aber es ist nicht bekannt, ob dadurch eine nicht-primäre Infektion verhindert werden kann. (15, 44) Ein anderer wichtiger Meilenstein in der Entwicklung einer CMV-Impfung war die Entdeckung des Pentamer-Komplex, welche eine weitaus höhere Antikörper-Bildung im Menschen hervorruft als die gB-Subunit-Impfung. (76)

Antikörper sind in erster Linie verantwortlich, um eine Ansteckung und Ausbreitung des Zytomegalievirus von seronegativen Personen im Körper zu verhindern, und eine adäquate T-Zell-Antwort ist notwendig, um eine Reaktivierung des Virus bei seropositiven Personen zu verhindern. (76) Ein idealer Impfstoff sollte sowohl eine ausreichende Antikörper-Antwort als auch T-Zell-Antwort auslösen. Es ist noch unklar, ob zukünftige Impfstoffe mehrere Komponenten eines einzigen Stammes oder mehrerer Stämme enthalten sollen. In der Literatur werden für die Zusammensetzung eines idealen Totimpfstoffes folgende Komponenten angegeben: gB (verursacht humorale und T-Zell-Antwort), Pentamer-Komplex (verursacht am meisten neutralisierende Antikörper) und pp65 (verursacht eine höchst potente spezifische T-Zell-Antwort). (75)

Für die Durchführung einer Impfung gegen das Zytomegalievirus gibt es verschiedene Modelle. Eine Impfung von schwangeren Frauen zur Prävention einer Primärinfektion macht nur Sinn in einer Gesellschaft, wo die Seroprävalenz niedrig ist. Eine andere Strategie liegt in der Impfung von Kleinkindern, welche einen indirekten Schutz darstellen für Frauen, welche anschließend nochmals schwanger werden. Sollte ein Impfstoff mit einem langdauernden Schutz entwickelt werden, so könnte die CMV-Impfung zeitgleich mit der HPV-Impfung angeboten werden, d.h. präpubertäre Kinder würden diese Impfung erhalten. (76)

1.11 Fragestellung

Anhand dieser Arbeit soll eine retrospektive Analyse der Kinder mit konnataler und perinataler Zytomegalievirus Infektion im Zeitraum von 1990 bis 2019 an der Universitäts-Kinderklinik des LKH Graz erfolgen. Bedeutende Fragestellungen sind, wie sich Neugeborene mit konnataler und perinataler CMV Infektion klinisch präsentiert haben, welche daraus folgenden Beeinträchtigungen sie in entwicklungsdiagnostischen Untersuchungen gezeigt haben und wie das Langzeit-Outcome bis zum Schuleintritt aussieht.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie mit Neugeborenen bzw. Kindern, die an einer konnatalen bzw. perinatalen Zytomegalievirus Infektion leiden. In dieser Arbeit wurden alle von 1990 bis 2019 geborenen Fälle (Tag 0-28) bzw. Fälle, die mit der neonatologischen Intensivstation der Universitätsklinik Graz assoziiert sind, analysiert. Es erfolgte eine systematische Beschreibung der Fälle während der Neonatal- bzw. Säuglingsperiode. Des Weiteren erfolgte eine Auswertung der Daten von betroffenen Kindern aus der Entwicklungsdiagnostischen Ambulanz der Neonatologie Graz, um das Langzeit-Outcome bis zum Schuleintritt dieser Patientengruppe erfassen zu können.

Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Die EK-Nummer lautet 32-439 ex 19/20.

2.2 Datenerhebung

Die Erhebung der Daten der Patientinnen und Patienten mit konnataler Zytomegalievirus Infektion erfolgte durch das Medizinische Daten Management (MDM) der Medizinischen Universität Graz. Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die betroffenen Kinder in die Studie aufgenommen.

Einschlusskriterien: Alle Kinder mit Nachweis einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion (Kohorte der gesicherten Fälle) bzw. hochgradigem Verdacht (Kohorte der Verdachtsfälle)

Ausschlusskriterien: Unzureichende Information bezüglich klinischer Präsentation bei der Geburt bzw. Entwicklungsdiagnostik

Die Daten wurden aus Aufnahmedokumenten, Dekursen, Arztbriefen und Labordokumenten aus der elektronischen Datenbank open Medocs© entnommen, fehlende Befunde wurden händisch in den Archiven der Kinderklinik und der Frauenklinik gesucht und so weit wie möglich vervollständigt. Die auszuwertenden

Parameter wurden in einer Datenbank in Excel gesammelt. Für alle Patientinnen und Patienten wurde das Geburtsdatum, das Gestationsalter in Wochen sowie das Geburtsgewicht in Gramm dokumentiert.

Relevante Parameter für die systematische Beschreibung der betroffenen Neugeborenen bzw. Säuglinge waren die Art des Diagnoseverfahrens (Harn PCR bzw. anderer Test mit Name und jeweils Zeitpunkt in Tagen), Anämie und niedrigster Hämoglobin-Wert, Leukopenie und niedrigster Leukozyten-Wert, Neutropenie und niedrigster Neutrophilen-Wert, Thrombozytopenie und niedrigster Thrombozyten-Wert, Hepatopathie bzw. Hepatitis, Werte von Aspartat- und Alanin-Aminotransferase, Cholinesterase-Wert, Gerinnungsstörung, Petechien, Blueberry Muffin-Sign, Hepatosplenomegalie, Bilirubin gesamt, direkt und indirekt, pathologischer Hörtest, Mikrozephalie, intrazerebrale Verkalkungen, lentikulostriale Vaskulopathie, Chorioretinitis und Therapie mit Ganciclovir bzw. Valganciclovir in Wochen. Ebenso wurden tödliche Ausgänge erfasst.

Für die Entwicklungsdiagnostik wurde die Dauer des Follow-Up in Monaten, Motorik (unauffällig, Entwicklungsrückstand, Zerebralparese, Athetose), Kognition (unauffällig, Entwicklungsrückstand, mentale Retardierung) sowie das Vorhandensein von Epilepsie, Dystrophie, Mikrozephalie, Seh- und Hörstörungen dokumentiert.

2.3 Definition der Parameter

Gesicherter Fall: Diagnosestellung einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion innerhalb der ersten drei Lebenswochen (Maximum Tag 21) bzw. Nachweis mittels Guthrie Card zu einem beliebigen Zeitpunkt

Verdachtsfall: Diagnosestellung einer Zytomegalievirus Infektion zu einem späteren Zeitpunkt als 21 Tage; zusätzlich zum CMV Nachweis entsprechende klinische Präsentation einer konnatalen Infektion (z.B. Mikrozephalie, Hepatitis, Hepatosplenomegalie, pathologische Werte im Blutbild)

Gesamtkollektiv: Gemeinsame Auswertung von gesicherten Fällen und Verdachtsfällen; die Aufteilung in die beiden Gruppen (gesicherte Fälle, Verdachtsfälle) wird für die Diskussion fallen gelassen (unter der Annahme, dass

sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich klinischer Präsentation und Entwicklungsdiagnostik ergeben)

Gestationsalter: Das Gestationsalter (GA) wird in vollendeten Wochen erhoben. Das heißt beispielsweise, dass Neugeborenen mit einem GA von 31+6 Wochen mit 31 Wochen dokumentiert wurden

Verfahren zum Nachweis einer Zytomegalievirus Infektion: Harn PCR, Serologie im kindlichen Blut (CMV IgM), CMV IgM im Nabelschnurblut, KBR-Titer (Komplementbindungsreaktion), Early Antigen im Harn, Nachweis per Guthrie Card

Asymptomatische Infektion: kein Vorliegen von klinischen und/oder bildgebenden Auffälligkeiten sowie keine pathologischen Auffälligkeiten in Fundoskopie bzw. Hörtest

Symptomatische Infektion: Vorhandensein von mindestens einem der folgenden Symptome: Thrombozytopenie, Petechien, Blueberry Muffin-Sign, Hepatomegalie, Splenomegalie, Hepatopathie bzw. Hepatitis, ZNS Beteiligung

ZNS Beteiligung: Vorhandensein von mindestens einem der folgenden Symptome: Mikrozephalie, intrazerebrale Verkalkungen, Ventrikulomegalie, lentikulostriale Vaskulopathie, Chorioretinitis, pathologischer Hörtest

Mikrozephalie: Kopfumfang unter der 3. Perzentile

Pathologischer Hörtest: auffälliges Ergebnis bei ALGO

Anämie: Hämoglobin unter 10,5 g/dl

Leukopenie: Leukozyten unter 5,0 G/l

Neutropenie: relative Neutropenie (Segmentkernige bzw. Neutrophile Granulozyten) unter 50% bzw. absolute Neutropenie (Neutrophile Granulozyten) unter 1,5 G/l

Thrombopenie: Thrombozyten unter 150.000/ μ l

Aspartat-Aminotransferase (AST): Normwert maximal 77 U/l

Alanin-Aminotransferase (ALT): Normwert maximal 68 U/l

Cholinesterase (CHE): Normbereich 1900-5000 U/l

Gerinnungsstörung: z.B. hepatische Gerinnungsstörung mit AT-III Defizit

Bilirubin: direktes Bilirubin Normwert unter 0,20 mg/dl, indirektes Bilirubin Normbereich 0,10-1,10 mg/dl, gesamtes Bilirubin Normwert unter 1,5 mg/dl

2.4 Datenauswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2017). An der x-Achse wurden Symptome, Laborparameter, Befunde aus bildgebenden Verfahren, Fundoskopie, Hörtest, therapeutische Interventionen sowie Befunde aus der Entwicklungsdiagnostik nacheinander aufgelistet, an der y-Achse absteigend befanden sich die pseudonymisierten Patientinnen und Patienten. Mittels nominalen Daten (1 entspricht ja, 0 entspricht nein) wurden die Symptome und Befunde entsprechend beantwortet. Bei Laborparametern wurde je nach Fragestellung der entsprechende minimale bzw. maximale Wert dokumentiert.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik in Microsoft Excel 2017 und IBM SPSS Statistics. Für nominale Daten (ja/nein) wurden absolute bzw. relative Häufigkeiten bestimmt, für rationale Daten wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum berechnet. Außerdem wurden die Gruppen (gesicherte Fälle, Verdachtsfälle, Gesamtkollektiv) mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Exakt Test nach Fisher in Bezug auf Symptomatik und Entwicklungsdiagnostik miteinander verglichen. Die statistische Signifikanz wurde ab einem p-Wert $<0,05$ angenommen.

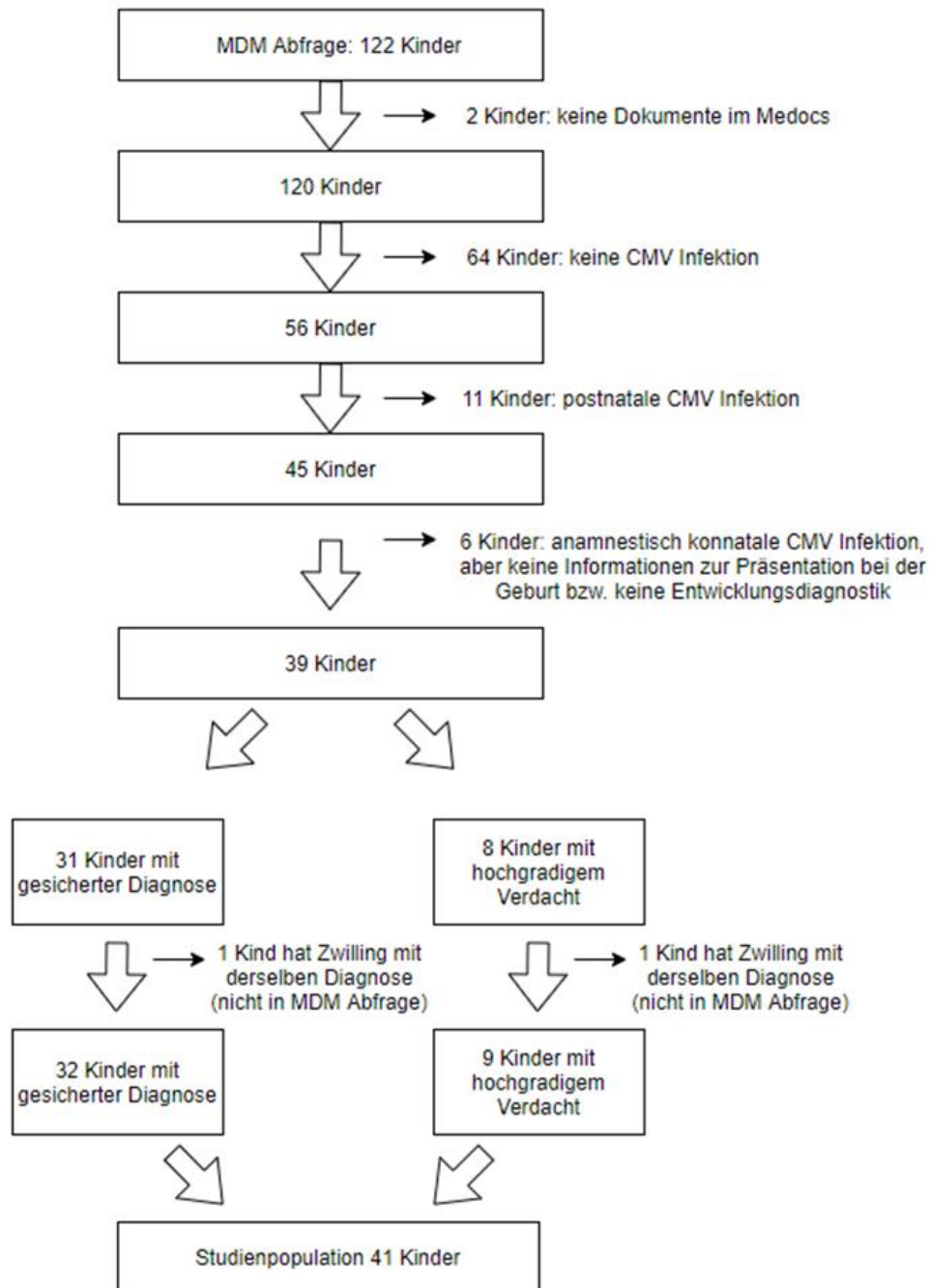
3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Im Zeitraum von 01.01.1990 bis 31.12.2019 wurden 32 Kinder an der klinischen Abteilung für Neonatologie Graz aufgrund einer konnatalen bzw. perinatalen Zytomegalievirus Infektion behandelt bzw. in der Entwicklungsambulanz nachbetreut. Bei weiteren neun Säuglingen bestand der hochgradige Verdacht auf eine konnatale CMV Infektion, allerdings erfolgte der Nachweis nicht innerhalb der ersten drei Lebenswochen, somit konnte eine Infektion in utero nicht sicher bestätigt werden.

Bei der Abfrage durch das Medizinische Daten Management (MDM) wurden 122 Personen gefunden, nach Durchsicht der Patientengeschichten wurden 31 gesicherte Fälle mit konnataler CMV Infektion sowie weitere acht Fälle mit hochgradigem Verdacht auf konnatale CMV Infektion identifiziert. Bei den restlichen 83 Fällen handelte es sich entweder um eine mütterliche CMV Infektion (ohne kindliche Infektion) oder eine postnatal erworbene CMV Infektion, in einigen Fällen war keine CMV Infektion vorhanden und in wenigen Fällen keine ausreichende Information für eine Auswertung vorhanden. Zusätzlich zu den 31 gesicherten Fällen und den acht Verdachtsfällen aus der MDM Abfrage ist bei der Datenauswertung aufgefallen, dass jeweils eines der Kinder aus den beiden Gruppen einen Zwilling hatte, der ebenfalls von einer konnatalen CMV Infektion betroffen war und ebenfalls in die Entwicklungsdiagnostische Ambulanz für die weitere Betreuung gekommen war, allerdings nicht über die MDM Abfrage gefunden werden konnte. Diese Kinder wurden ebenfalls in die Studienpopulation eingeschlossen, somit ergeben sich insgesamt 32 Fälle mit gesicherter Diagnose einer konnatalen CMV Infektion und neun Verdachtsfälle. Abbildung 4 veranschaulicht die Zusammensetzung der Studienpopulation.

Abbildung 4: Flussdiagramm Studienpopulation



Pro Jahr werden am LKH-Universitätsklinikum Graz etwa 3500 Geburten gezählt. Dies ergibt für einen Zeitraum von 30 Jahren eine Prävalenz der konnatalen Zytomegalie von 0,04%.

3.2 Perinatale Daten

Die Geburtsdaten der Studienpopulation sind in Tabelle 1 ersichtlich. Bei der Gruppe mit gesicherter Diagnose einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion waren etwas mehr weibliche als männliche Neugeborene, das Gestationsalter war im Mittel bei 36,7 Wochen und das Geburtsgewicht lag im Mittel bei 2568 Gramm. Bei der Gruppe mit Verdacht auf konnatale CMV Infektion waren etwas mehr männliche als weibliche Säuglinge, das Gestationsalter war im Mittel bei 35,8 Wochen und das Geburtsgewicht lag im Mittel bei 2461 Gramm. Im Gesamtkollektiv waren etwas mehr weibliche als männliche Kinder, das Gestationsalter war im Mittel bei 36,5 Wochen und das Geburtsgewicht lag im Mittel bei 2549 Gramm.

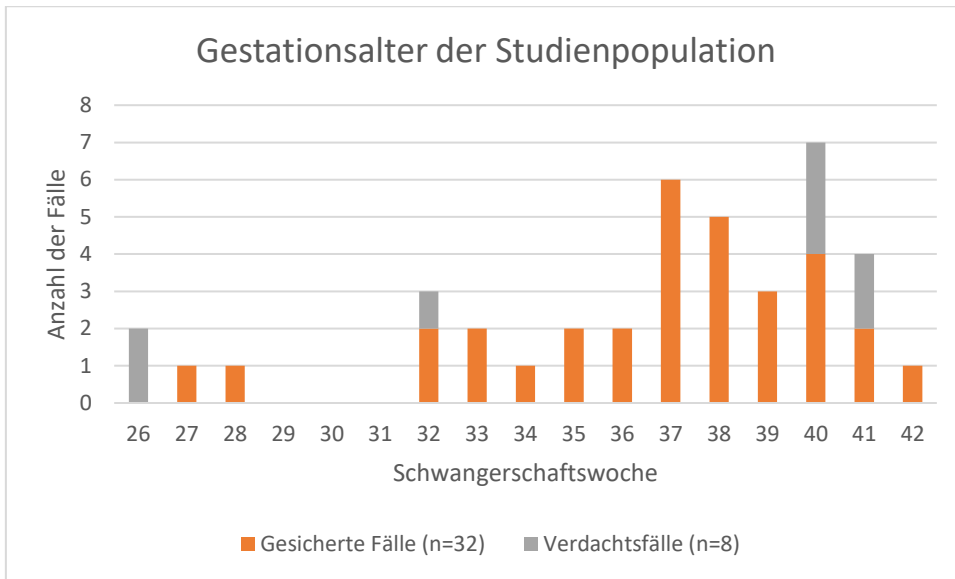
Tabelle 1: Perinatale Daten der 41 Kinder (32 gesicherte Fälle, neun Verdachtsfälle) mit konnataler und perinataler Zytomegalievirus Infektion am LKH Graz im Zeitraum von 1990 bis 2019

	Gesicherte Fälle (n=32)	Verdachtsfälle (n=9)	Gesamtkollektiv (n=41)
Männlich	14 (44)	5 (56)	19 (46)
Weiblich	18 (56)	4 (44)	22 (54)
Gestationsalter (in Wochen)	36,7 ± 3,5; 37 (27-42)	35,8 ± 6,7; 40 (26- 41)	36,5 ± 4,3; 37,5 (26-42)
Geburtsgewicht (in Gramm)	2568 ± 968; 2595 (540-4600)	2461 ± 1469; 3020 (744-4340)	2549 ± 1053; 2640 (540-4600)

Daten gegeben als n (%) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung; Median (Spannweite)

Abbildung 5 zeigt die Aufteilung der betroffenen Kinder in Bezug auf das Gestationsalter. Bei den gesicherten Fällen sind 15 von 32 Kindern reifgeboren (47%) und 17 frühgeboren (53%). Bei den Verdachtsfällen sind fünf von neun Kindern reifgeboren (56%), drei frühgeboren (33%) und in einem Fall erfolgte keine Angabe zum Gestationsalter (11%). Im Gesamtkollektiv sind 20 von 41 Kindern reifgeboren (49%), 20 frühgeboren (49%) und in einem Fall erfolgte keine Angabe (2%).

Abbildung 5: Aufteilung der konnatal bzw. perinatal infizierten Kinder in Bezug auf das Gestationsalter (nach vollendeter Schwangerschaftswoche)



3.3 Klinische Präsentation

Bei einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion kann man unterscheiden zwischen asymptomatischer und symptomatischer Infektion, wobei eine symptomatische Infektion eingeteilt werden kann in mit bzw. ohne Beteiligung des zentralen Nervensystems. In Tabelle 2 wird die Einteilung in asymptomatisch und symptomatisch infizierte Kinder dargestellt. Dabei zeigen sich in allen Gruppen zu etwa einem Drittel asymptomatische Kinder und zu etwa zwei Dritteln symptomatische Kinder.

Tabelle 2: Einteilung in asymptomatische und symptomatische konnatale Zytomegalievirus Infektion in der Studienpopulation

	Gesicherte Fälle (n=32)	Verdachtsfälle (n=9)	Gesamtkollektiv (n=41)
Asymptomatisch	11 (34)	3 (33)	14 (34)
Symptomatisch	21 (66)	6 (67)	27 (66)
- Ohne ZNS Beteiligung	10 (48)	4 (67)	14 (52)
- Mit ZNS Beteiligung	11 (52)	2 (33)	13 (48)

Daten gegeben als n (%)

Die klinische Manifestation einer konnatalen Infektion mit dem humanen Zytomegalievirus reicht von keinen bis zu leichten, moderaten oder schweren Beeinträchtigungen mehrerer Organsysteme. Tabelle 3 veranschaulicht Symptome ohne Beteiligung des zentralen Nervensystems, erfasst wurden die Parameter Thrombozytopenie, Petechien, Blueberry Muffin-Sign, Hepatomegalie, Splenomegalie und das Vorhandensein von Hepatopathie bzw. Hepatitis. In Tabelle 4 werden Zeichen einer Beteiligung des zentralen Nervensystems präsentiert, dazu zählen intrazerebrale Verkalkungen, Ventrikulomegalie, lentikulostriale Vaskulopathie, Mikrozephalie, Chorioretinitis und ein pathologischer Hörtest. In unserer Studie sind in der Neonatalperiode keine Krampfanfälle vorgekommen. Es zeigen sich zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich aller untersuchten klinischen Zeichen aus Tabelle 3 und 4.

Tabelle 3: Klinische Zeichen ohne ZNS Beteiligung einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion bei symptomatisch infizierten Kindern

	Gesicherte Fälle (n=21)	Verdachtsfälle (n=6)	Gesamtkollektiv (n=27)
Thrombozytopenie	11 (52)	1 (17)	12 (44)
Petechien	7 (33)	1 (17)	8 (30)
Blueberry Muffin-Sign	1 (5)	0 (0)	1 (4)
Hepatomegalie	6 (29)	3 (50)	9 (33)
Splenomegalie	5 (24)	1 (17)	6 (22)
Hepatopathie bzw. Hepatitis	5 (24)	2 (33)	7 (26)

Daten gegeben als n (%)

Tabelle 4: Klinische Zeichen einer ZNS Beteiligung einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion bei symptomatisch infizierten Kindern

	Gesicherte Fälle (n=21)	Verdachtsfälle (n=6)	Gesamtkollektiv (n=27)
Intrazerebrale Verkalkungen	6 (29)	0 (0)	6 (22)
Ventrikulomegalie	7 (33)	1 (17)	8 (30)
Lentikulostriale Vaskulopathie	2 (10)	0 (0)	2 (7)
Mikrozephalie	4 (19)	2 (33)	6 (22)
Chorioretinitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pathologischer Hörtest	7 (33)	1 (17)	8 (30)

Daten gegeben als n (%)

3.4 Laborparameter

Zahlreiche Laborparameter des blutbildenden und hepatobiliären Systems können durch eine konnatale CMV Infektion pathologisch verändert sein. In Tabelle 5 sind die Laborparameter der Studienpopulation aufgelistet. Typische Veränderungen sind Anämie, Leuko- bzw. Neutropenie, Thrombozytopenie, erhöhte Leber-Transaminasen, erhöhte Cholinesterase, erhöhtes Bilirubin sowie eine hepatische Gerinnungsstörung. Bezüglich Neutropenie ist zu erwähnen, dass es sehr häufig zu einer relativen Neutropenie gekommen ist, allerdings nur ein Absinken der absoluten Neutrophilen-Anzahl als Neutropenie gezählt wird.

Tabelle 5: Laborparameter der Studienpopulation

	Gesicherte Fälle (n=32)	Verdachtsfälle (n=9)	Gesamtkollektiv (n=41)
Anämie	11 (34)	4 (44)	15 (37)
Niedrigster Hämoglobin-Wert (in g/dl)	11,6 ± 2,5; 10,9 (8,2-15,5)	11,1 ± 2,0; 11,0 (8,4-14,8)	11,4 ± 2,3; 11,0 (8,2-15,5)
Leukopenie	6 (19)	1 (11)	7 (17)
Niedrigster Leukozyten-Wert (in G/l)	6,7 ± 2,3; 6,5 (2,3-11,6)	8,8 ± 5,0; 6,7 (3,7-17,9)	7,3 ± 3,4; 6,5 (2,3-17,9)
Absolute Neutropenie	4 (13)	0 (0)	4 (10)
Niedrigster Neutrophilen-Wert (in G/l)	2,0 ± 1,4; 2,3 (0,5-3,7)	2,1 ± 0,4; 2,1 (1,8-2,4)	2,0 ± 1,1; 2,3 (0,5-3,7)
Thrombozytopenie	11 (34)	1 (11)	12 (29)
Niedrigster Thrombozyten-Wert (in 10 ³ /µl)	125 ± 84; 95 (36-284)	266 ± 153; 213 (115-557)	172 ± 128; 137 (36-557)
AST maximaler Wert (in U/l)	78 ± 114; 45 (23-486)	71 ± 45; 65 (25-164)	76 ± 94; 47 (23-486)
ALT maximaler Wert (in U/l)	39 ± 83; 19 (7-340)	57 ± 37; 46 (17-141)	45 ± 70; 22 (7-340)

CHE maximaler Wert (in U/l)	7105 ± 1880; 6713 (2732-9459)	7814 ± 2371; 7240 (5170-10622)	7332 ± 2028; 6713 (2732-10622)
Bilirubin gesamt maximaler Wert (in mg/dl)	7,1 ± 4,8; 6,7 (0,4-17,8)	4,8 ± 7,0; 0,8 (0,3-16,6)	6,6 ± 5,3; 6,0 (0,3-17,8)
Bilirubin direkt maximaler Wert (in mg/dl)	0,7 ± 1,0; 0,2 (0-2,5)	1,1	0,8 ± 0,9; 0,7 (0-2,5)
Bilirubin indirekt maximaler Wert (in mg/dl)	7,8 ± 3,5; 7,5 (4,4-11,7)	15,5	9,3 ± 4,6; 9,7 (4,4-15,5)
Gerinnungsstörung	2 (6)	0 (0)	2 (5)

Daten gegeben als n (%) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung; Median (Spannweite)

Anmerkung 1: Bei Diagnosestellung innerhalb der ersten drei Lebenswochen wurden die gesamten Laborbefunde aus der Neugeborenen-Periode (Tag 0-28) einbezogen, dies betrifft von der gesicherten Kohorte 31 Kinder. Bei Diagnosestellung zu einem späteren Zeitpunkt wurden die Befunde während des Krankenhaus-Aufenthalts, in dem die Diagnose gestellt wurde, mit einbezogen, dies betrifft einen Fall der gesicherten Kohorte (Diagnose per Guthrie Card) und alle Verdachtsfälle.

Anmerkung 2: Bei Dokumentation „Laborparameter unauffällig“, „Blutbild im Normbereich“ oder ähnlichem wurde bei den betreffenden Patientinnen und Patienten die entsprechende Fragestellung mit „Nein“ beantwortet, ohne einen Laborwert angegeben zu haben.

3.5 Diagnostik

In der Gruppe der gesicherten Fälle wurde bei 31 von 32 Kindern die Diagnose einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion lege artis innerhalb der ersten drei Lebenswochen (Maximum Tag 21) gestellt. Davon wurden bei 25 Kindern der Nachweis mittels Harn PCR gestellt, im Durchschnitt an Tag 5,3. Ein anderer Test wurde bei 21 Kindern durchgeführt, im Durchschnitt an Tag 5,9. In einigen Fällen wurden mehrere Untersuchungen zum Nachweis durchgeführt. Die Methoden der Diagnosestellung wurden in Tabelle 6 veranschaulicht. Bei einem weiteren Kind wurde im Alter von drei Monaten ein CMV Nachweis mittels Harn PCR erbracht, durch eine retrospektive Analyse der Guthrie Card an Tag 98 konnte die Diagnose einer konnatalen CMV Infektion gesichert werden.

Bei den neun Verdachtsfällen wurde der Nachweis einer Zytomegalievirus Infektion nicht innerhalb der ersten drei Lebenswochen erbracht, die betroffenen Kinder haben somit keine bewiesene konnatale Infektion. Auch in dieser Gruppe wurde der Nachweis einer CMV Infektion meist mittels Harn PCR gestellt. In einigen Fällen wurden mehrere Verfahren zur Diagnosestellung durchgeführt. Tabelle 6 zeigt die verwendeten Methoden.

Tabelle 6: Diagnose-Verfahren zum Nachweis einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion bei der Studienpopulation

	Gesicherte Fälle (n=32)	Verdachtsfälle (n=9)	Gesamtkollektiv (n=41)
Harn PCR	26 (81)	8 (89)	34 (83)
CMV IgM Serologie	9 (28)	5 (56)	14 (34)
CMV IgM Nabelschnurblut	8 (25)	0 (0)	8 (20)
KBR-Titer	2 (6)	2 (22)	4 (10)
Early Antigen im Harn	4 (13)	0 (0)	4 (10)
Guthrie Card	1 (3)	0 (0)	1 (2)

Daten gegeben als n (%)

3.6 Therapie und Nebenwirkungen

In der Kohorte der gesicherten Fälle wurden 29 von 32 Kindern (91%) mit Ganciclovir und/oder Valganciclovir therapiert, in der Kohorte der Verdachtsfälle vier von neun Kindern (44%). Im Gesamtkollektiv ergibt dies eine Therapie-Rate von 80%. Ganciclovir (Cymevene) wurde in einer Dosierung von 5-6 mg/kg i.v. zweimal täglich verabreicht. Valganciclovir (Valcyte) wurde in einer Dosierung von 16 mg/kg per os zweimal täglich verabreicht. Tabelle 7 zeigt die verwendete Medikation der Studienpopulation sowie die Dauer der Anwendung.

Tabelle 7: Therapie der konnatalen Zytomegalievirus Infektion in der Studienpopulation

	Gesicherte Fälle (n=32)	Verdachtsfälle (n=9)	Gesamtkollektiv (n=41)
Therapie Ja	29 (91)	4 (44)	33 (80)
Ganciclovir	20 (63)	3 (33)	23 (56)
Ganciclovir Dauer (in Wochen)	3 ± 1,2; 3 (1-7)	2,7 ± 0,6; 3 (2-3)	3 ± 1,2; 3 (1-7)
Valganciclovir	5 (16)	1 (11)	6 (15)
Valganciclovir Dauer (in Wochen)	5,6 ± 1,1; 6 (3-6)	2	5,2 ± 1,6; 6 (2-6)
Zuerst Ganciclovir, im Anschluss Valganciclovir	4 (13)	0 (0)	4 (10)
Ganciclovir und Valganciclovir Dauer (in Wochen)	7,3 ± 1,5; 7 (6-9)	0	7,3 ± 1,5; 7 (6-9)

Daten gegeben als n (%) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung; Median (Spannweite)

In unserer Studie entstanden Nebenwirkungen nur unter Ganciclovir-Gabe, nicht unter Valganciclovir-Gabe. Ebenso zeigten sich Nebenwirkungen lediglich in der Gruppe der gesicherten Fälle, nicht in der Gruppe der Verdachtsfälle. In der Kohorte der gesicherten Fälle haben vier von 24 (17%) Kindern mit Ganciclovir-Therapie eine bedeutende Neutropenie entwickelt. Im Falle einer Neutropenie wurde zuerst die Dosis halbiert, wenn Neutrophile weiter absanken bzw. einen Wert von unter 1000 G/l erreichten, wurde ein Granulozyten-Kolonie-Stimulierender Faktor (Filgrastim subkutan 6 µg/kg) verabreicht. Alle vier Kinder mit Neutropenie aufgrund von Ganciclovir-Therapie haben eine Dosis-Adaptierung im Sinne einer Reduktion auf die Hälfte gebraucht. Von diesen vier Kindern mussten zwei mit einem Granulozyten-Kolonie-Stimulierenden Faktor behandelt werden. Bei einem von 24 Kindern (4%) wurde eine Leukopenie dokumentiert und als Konsequenz die Dosis halbiert. Sieben von 24 Kindern (29%) hatten eine Anämie unter Ganciclovir-Therapie, bei fünf von sieben Anämie-Fällen wurde mindestens ein Erythrozyten-Konzentrat verabreicht (drei Kinder ein und zwei Kinder zwei Erythrozyten-Konzentrate). Bei einem von 24 Kindern (4%) ist es zu einem Transaminasen-Anstieg gekommen, allerdings ohne therapeutische Konsequenz. In Tabelle 8 sind die Nebenwirkungen unter Ganciclovir-Therapie aufgelistet.

Tabelle 8: Nebenwirkungen unter Ganciclovir Therapie in der Studienpopulation

	Gesicherte Fälle (n=24)	Verdachtsfälle (n=3)	Gesamtkollektiv (n=27)
Anämie	7 (29)	0 (0)	7 (26)
Leukopenie	1 (4)	0 (0)	1 (4)
Neutropenie	4 (17)	0 (0)	4 (15)
Transaminasen- Anstieg	1 (4)	0 (0)	1 (4)

Daten gegeben als n (%)

3.7 Todesfälle

Zu einem Todesfall in der Neonatalperiode ist es in der Gruppe der gesicherten Diagnose einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion gekommen. Bei den Verdachtsfällen ist keiner der betroffenen Säuglinge verstorben.

In Bezug auf das Gesamtkollektiv ist eines von 41 Kindern (2%) infolge einer konnatalen CMV Infektion verstorben. In Zusammenschau mit symptomatischen Fällen entspricht dies einem von 27 Kindern (4%). Die Krankengeschichte zu dem Neugeborenen mit Todesfolge wird im Detail folgend beschrieben: Aufgrund einer intrauterinen Wachstumsretardierung wurde eine Amniozentese durchgeführt. In der Folge zeigte sich ein pathologisches CTG und eine Sectio wurde durchgeführt. Das Frühgeborene hatte ein Gestationsalter von 32 Wochen und ein Geburtsgewicht von 1044 Gramm. Es zeigte sich äußerst unruhig mit beginnender Atemnot im Kreissaal (thorakale Einziehungen, Raunzen, Sättigungsabfall), daraufhin erfolgten Sedierung und Intubation. In der Schädel-Sonographie zeigte sich eine Ventrikulomegalie, zahlreiche Verkalkungen, eine hochgradige kortikale Atrophie, fast keine Gyrierung, ein breiter Subarachnoidalraum sowie eine Kleinhirnhypoplasie. Weiters fanden sich tiefsitzende Ohren, eine leichte antimongoloide Lidachsen-Stellung, eine hochgradige Kardiomegalie mit globaler Herzinsuffizienz und eine Hepatomegalie. Das klinische Bild wurde zunächst als nicht näher definiertes Missbildungssyndrom bezeichnet. Es zeigte sich außerdem ein deutliches Absinken des mittleren arteriellen Blutdrucks, im Blutbild fanden sich eine Leuko- und Thrombopenie. Im weiteren postnatalen Verlauf wurde eine konnatale Zytomegalievirus Infektion mittels Serologie diagnostiziert. Bei zunehmender Verschlechterung der Lungenfunktion mit erhöhtem Sauerstoffbedarf, Emphysem, Atemnot, hohen Beatmungsparametern und Verschattung der linken Lunge verstarb das Kind am vierten Lebenstag unter dem klinischen Bild einer Ateminsuffizienz. Eine durchgeführte Obduktion bestätigte eine Minderbelüftung der Lunge, der linke Lungenflügel erschien hypoplastisch und von leberartiger Konsistenz.

3.8 Entwicklungsdiagnostik

In der Entwicklungsdiagnostischen Ambulanz der Neonatologie Graz wurden die betroffenen Kinder mit kongenitaler Zytomegalievirus Infektion nachbetreut. In der Gruppe der gesicherten Fälle sind 28 von 32 Kindern (88%), in der Gruppe der Verdachtsfälle sieben von neun (78%) Kindern zur weiteren Beurteilung gekommen. Im Gesamtkollektiv sind somit 35 von 41 Kindern (85%) zur Nachbetreuung gekommen. Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Nachsorge der betroffenen Kinder bezogen auf motorische und kognitive Entwicklung, Epilepsie, Dystrophie, Mikrozephalie, Seh- und Hörstörungen.

Tabelle 9: Entwicklungsdiagnostik der Studienpopulation, Aufteilung in die Gruppen gesicherte Fälle, Verdachtsfälle und Gesamtkollektiv

	Gesicherte Fälle (n=28)	Verdachtsfälle (n=7)	Gesamtkollektiv (n=35)
Follow Up (in Monaten)	26,5 ± 18,6; 20 (5-71)	40,3 ± 24,1; 51 (8-65)	29 ± 20; 22 (5-71)
Motorische Entwicklung			
- Unauffällig	19 (68)	3 (43)	22 (63)
- Entwicklungsrückstand	7 (25)	3 (43)	10 (29)
- Zerebralparese	2 (7)	1 (14)	3 (9)
- Athetose	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kognitive Entwicklung			
- Unauffällig	24 (86)	3 (43)	27 (77)
- Entwicklungsrückstand	4 (14)	3 (43)	7 (20)
- Mentale Retardierung	0 (0)	1 (14)	1 (3)
Epilepsie	2 (7)	1 (14)	3 (9)
Dystrophie	3 (11)	0 (0)	3 (9)
Mikrozephalie	3 (11)	2 (29)	5 (14)
Sehstörung	3 (11)	1 (14)	4 (11)
Hörstörung	6 (21)	1 (14)	7 (20)

Daten gegeben als n (%) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung; Median (Spannweite)

Aufgrund der vielfältigen Präsentation der konnatalen Zytomegalie zeigten sich die Langzeitfolgen ebenfalls äußerst unterschiedlich. In Tabelle 10, 11 und 12 werden die entwicklungsdiagnostischen Befunde abhängig von der klinischen Präsentation bei der Geburt je nach Gruppe aufgelistet. Die untersuchten Parameter sind auch hier die motorische und kognitive Entwicklung sowie das Vorhandensein von Epilepsie, Dystrophie, Mikrozephalie, Seh- und Hörstörungen. Im Vergleich der Entwicklung von asymptomatischen und symptomatischen Kindern (ohne bzw. mit ZNS Beteiligung) zeigten sich zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Exakt Test nach Fisher), daher wird in den folgenden Absätzen nur Bezug genommen auf das Gesamtkollektiv.

Im Gesamtkollektiv zeigten Kinder der asymptomatischen Gruppe mit Beendigung der Nachkontrollen in 92% eine altersgemäße motorische und kognitive Entwicklung und jeweils 8% eine Entwicklungsverzögerung. Keine weiteren Auffälligkeiten wurden dokumentiert. In der symptomatischen Gruppe ohne ZNS Beteiligung waren 70% motorisch und kognitiv unauffällig, 30% hatten einen motorischen Entwicklungsrückstand, 20% einen kognitiven Entwicklungsrückstand und 10% eine mentale Retardierung. Weiters fanden sich in 20% eine Dystrophie und in 20% eine Sehstörung. Bei der Gruppe der symptomatischen Infektion mit ZNS Beteiligung zeigten lediglich 25% eine normale motorische Entwicklung, 50% einen Entwicklungsrückstand und 25% eine Zerebralparese. Die kognitive Entwicklung präsentierte sich für den Zeitraum der Nachsorge in 67% unauffällig und in 33% verzögert. Das Vorkommen von Epilepsie betrug 25%, Dystrophie 8%, Mikrozephalie 42%, Sehstörungen 17% und Hörstörungen 58%.

Tabelle 10: Entwicklungsdiagnostik bezogen auf asymptomatische bzw. symptomatische Präsentation bei der Geburt im Gesamtkollektiv

	Asymptomatisch (n=13)	Symptome ohne ZNS Beteiligung (n=10)	Symptome mit ZNS Beteiligung (n=12)
Follow Up (in Monaten)	32 ± 23; 23 (5-65)	26 ± 18; 20 (5-57)	30 ± 20; 23 (8-71)
Motorische Entwicklung			
- Unauffällig	12 (92)	7 (70)	3 (25)
- Entwicklungsrückstand	1 (8)	3 (30)	6 (50)
- Zerebralparese	0 (0)	0 (0)	3 (25)
- Athetose	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kognitive Entwicklung			
- Unauffällig	12 (92)	7 (70)	8 (67)
- Entwicklungsrückstand	1 (8)	2 (20)	4 (33)
- Mentale Retardierung	0 (0)	1 (10)	0 (0)
Epilepsie	0 (0)	0 (0)	3 (25)
Dystrophie	0 (0)	2 (20)	1 (8)
Mikrozephalie	0 (0)	0 (0)	5 (42)
Sehstörungen	0 (0)	2 (20)	2 (17)
Hörstörungen	0 (0)	0 (0)	7 (58)

Daten gegeben als n (%) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung; Median (Spannweite)

Im Vergleich der Untergruppen (asymptomatisch, symptomatisch ohne ZNS Beteiligung, symptomatisch mit ZNS Beteiligung) im Gesamtkollektiv zeigten sich in fast allen Parametern Unterschiede, statistische Signifikanz erreichten lediglich die Parameter Motorik, Mikrozephalie und Hörstörungen (Exakt Test nach Fisher). Im Vergleich der symptomatischen Gruppe mit ZNS Beteiligung zur asymptomatischen Gruppe haben signifikant mehr Kinder eine motorische Entwicklungsverzögerung ($p = 0,030$), eine Mikrozephalie ($p = 0,015$) sowie Hörstörungen ($p = 0,002$). Im Vergleich der symptomatischen Gruppe mit ZNS Beteiligung zur symptomatischen

Gruppe ohne ZNS Beteiligung haben signifikant mehr Kinder eine Mikrozephalie ($p = 0,040$) und Hörstörungen ($p = 0,005$).

Tabelle 11: Entwicklungsdiagnostik bezogen auf asymptomatische bzw. symptomatische Präsentation bei der Geburt in der Gruppe mit gesicherter Diagnosestellung einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion

	Asymptomatisch (n=10)	Symptome ohne ZNS Beteiligung (n=8)	Symptome mit ZNS Beteiligung (n=10)
Follow Up (in Monaten)	27,3 ± 20,1; 22,5 (5-51)	24,0 ± 16,8; 19,5 (5-57)	27,8 ± 20,0; 20 (8-71)
Motorische Entwicklung			
- Unauffällig	10 (100)	7 (88)	2 (20)
- Entwicklungsrückstand	0 (0)	1 (13)	6 (60)
- Zerebralparese	0 (0)	0 (0)	2 (20)
- Athetose	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kognitive Entwicklung			
- Unauffällig	10 (100)	7 (88)	7 (70)
- Entwicklungsrückstand	0 (0)	1 (13)	3 (30)
- Mentale Retardierung	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Epilepsie	0 (0)	0 (0)	2 (20)
Dystrophie	0 (0)	2 (25)	1 (10)
Mikrozephalie	0 (0)	0 (0)	3 (30)
Sehstörungen	0 (0)	1 (13)	2 (20)
Hörstörungen	0 (0)	0 (0)	6 (60)

Daten gegeben als n (%) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung; Median (Spannweite)

Tabelle 12: Entwicklungsdiagnostik bezogen auf asymptomatische bzw. symptomatische Präsentation bei der Geburt in der Gruppe der Verdachtsfälle einer kongenitalen Zytomegalievirus Infektion

	Asymptomatisch (n=3)	Symptome ohne ZNS Beteiligung (n=2)	Symptome mit ZNS Beteiligung (n=2)
Follow Up (in Monaten)	46 ± 33; 65 (8-65)	33 ± 26; 33 (14-51)	40 ± 21; 40 (25-54)
Motorische Entwicklung			
- Unauffällig	2 (67)	0 (0)	1 (50)
- Entwicklungsrückstand	1 (33)	2 (100)	0 (0)
- Zerebralparese	0 (0)	0 (0)	1 (50)
- Athetose	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kognitive Entwicklung			
- Unauffällig	2 (67)	0 (0)	1 (50)
- Entwicklungsrückstand	1 (33)	1 (50)	1 (50)
- Mentale Retardierung	0 (0)	1 (50)	0 (0)
Epilepsie	0 (0)	0 (0)	1 (50)
Dystrophie	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mikrozephalie	0 (0)	0 (0)	2 (100)
Sehstörungen	0 (0)	1 (50)	0 (0)
Hörstörungen	0 (0)	0 (0)	1 (50)

Daten gegeben als n (%) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung; Median (Spannweite)

4 Diskussion

Für die Diskussion wurden sämtliche untersuchte Parameter aus dem Gesamtkollektiv mit Daten aus der Literatur verglichen, da sich weder in der klinischen Präsentation (Thrombozytopenie, Petechien, Blueberry Muffin-Sign, Hepatomegalie, Splenomegalie, Hepatopathie bzw. Hepatitis, Mikrozephalie, intrazerebrale Verkalkungen, Ventrikulomegalie, lentikulostriale Vaskulopathie, Chorioretinitis, pathologischer Hörtest) noch in der Entwicklungsdiagnostik (Motorik, Kognition, Epilepsie, Dystrophie, Mikrozephalie, Sehstörungen, Hörstörung) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (gesicherte Fälle, Verdachtsfälle, Gesamtkollektiv) ergeben hatten.

4.1 Prävalenz und perinatale Daten

Insgesamt 41 Kinder (32 gesicherte Fälle, neun Verdachtsfälle) mit konnataler Zytomegalievirus Infektion wurden an der Neonatologie der Universitätsklinik Graz während des Zeitraums von 1990 bis 2019 behandelt bzw. nachbetreut. Die Anzahl von etwa 3500 Geburten pro Jahr am LKH Universitätsklinikum Graz ergibt für einen Zeitraum von 30 Jahren eine Prävalenz von 0,04%. In der Literatur (77) wird das Vorkommen einer konnatalen Zytomegalievirus Infektion in Graz mit 0,21% angegeben und liegt somit wesentlich höher als in unserer Studie. Der Grund für diesen Unterschied liegt vermutlich in der Tatsache, dass asymptomatische bzw. wenig symptomatische Kinder in unserer Studie oftmals nicht erkannt wurden und somit nicht eingeschlossen werden konnten. In der oben genannten Vergleichsstudie aus Graz (77) wurde ein Screening auf CMV IgM in Nabelschnurblut und mütterlichen Serum durchgeführt und bei positiven Resultaten eine konnatale CMV Infektion durch Harn PCR des Kindes gesichert. Somit konnten auch asymptomatische Fälle identifiziert werden.

Bezüglich der perinatalen Daten ist das Geschlechter-Verhältnis in unserer Studie sehr ausgeglichen. In Bezug auf das Gestationsalter lässt sich eine Frühgeburtlichkeit von 49% im Gesamtkollektiv feststellen. Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie von Kimberlin et al. (71) hat bei symptomatisch

infizierten Kindern eine Frühgeburtlichkeit von 48% festgestellt. Eine andere Studie hat bei asymptomatisch infizierten Kindern einen Wert von 42% Frühgeborenen ermittelt. (58) In einer weiteren Studie wird ein Wert von einem Drittel an Frühgeburten angegeben. (35)

4.2 Klinische Manifestation

In unserer Studie manifestierte sich eine konnatale Zytomegalievirus Infektion in allen Gruppen (gesicherte Fälle, Verdachtsfälle, Gesamtkollektiv) in einem Drittel der Fälle asymptomatisch und in zwei Dritteln der Fälle symptomatisch. In zahlreichen Artikeln aus der Literatur wird ein Anteil von 85-90% asymptomatischen und 10-15% symptomatischen Fällen angegeben. (5, 10, 14, 17, 19, 21, 35, 51, 54, 62) Dieser Unterschied ist zurückzuführen auf die Tatsache, dass asymptomatische bzw. wenig symptomatische Fälle leicht übersehen werden können und somit nicht dokumentiert wurden. Nur für einige Jahre wurde an der Universitäts-Frauenklinik in Graz ein Screening auf das Zytomegalievirus durchgeführt, für unsere Studie sind dadurch sechs Patientinnen und Patienten aus den Jahren 1997-2003 aufgefallen. Da in den Jahren davor bzw. danach kein Routine-Screening durchgeführt wurde, ist anzunehmen, dass viele asymptomatisch infizierte Neugeborene unentdeckt geblieben sind.

Die symptomatische konnatale Zytomegalievirus Infektion unserer Studienpopulation (27 Kinder im Gesamtkollektiv) wird im folgenden Absatz mit Studien aus der Literatur verglichen. Eine Thrombozytopenie ist in 44% aller symptomatisch infizierten Neugeborenen vorgekommen, in der Literatur finden sich dafür 37% (51), 70% (54), 72% (48) bzw. 77% (35). Petechien sind in unserer Studie in 30% aufgetreten, im Literaturvergleich finden sich Werte von 72% (54), 74% (48) bzw. 76% (35). Das Blueberry Muffin-Sign ist in 4% aufgetreten, im Literaturvergleich in 13% (35) bzw. 17% (48). Eine Hepatomegalie ist in 33% und eine Splenomegalie in 22% vorgekommen, verglichen zur Literatur finden sich Werte von 49% für Hepatomegalie und 47% für Splenomegalie (71). Eine Hepatosplenomegalie wird in der Literatur in 50% (54), 57% (48) bzw. 60% (35) angegeben. Eine Hepatopathie bzw. Hepatitis beträgt in unserer Studie 26%, in einer prospektiven Studie von Kimberlin et al. (71) wird diese mit 48% beziffert.

Eine ZNS Beteiligung findet sich in unserer Studie bei der Kohorte mit gesicherter Diagnosestellung in 48% aller symptomatischen Kinder, in Vergleichsstudien wird diese mit 59-72% (71) angegeben. In unserer Studie beträgt das Vorkommen von Mikrozephalie 22%, im Literaturvergleich findet sich ein Anteil von 30-35% (71), 34% (54), 50% (5) bzw. 53% (35, 48). In der neurologischen Bildgebung zeigten sich in unserer Studie in 22% intrazerebrale Verkalkungen, in 30% eine Ventrikulomegalie und in 7% eine lentikulostriale Vaskulopathie. Ein retrospektives Review (42) hat in Ultraschall bzw. CT-Untersuchungen in 13% bzw. 33% intrakranielle Kalzifizierungen, in 11% bzw. 16% Ventrikulomegalie festgestellt, außerdem im Ultraschall in 11% eine lentikulostriale Vaskulopathie. In weiteren Studien werden in 28% (51) bzw. 59% intrakranielle Kalzifizierungen und in 55% Ventrikulomegalie angegeben (54). In unserer Studie fanden sich in der Fundoskopie keine Fälle von Chorioretinitis, in der Literatur wird diese mit 10% (35, 51) angegeben. In unserer Studie waren in der Neonatalperiode keine Krampfanfälle angegeben, in der Literatur werden Häufigkeiten von 7% (35, 48, 54) bzw. 10% (5) angegeben.

Bezüglich antiviraler Therapie und damit verbundene Nebenwirkungen finden sich im Vergleich von unserer Studie zur Literatur Unterschiede. In unserer Studie wurde mit Ganciclovir durchschnittlich für 3 Wochen therapiert und in 15% hat sich eine Neutropenie entwickelt, im Vergleich dazu zeigt sich in einer randomisiert-kontrollierten Studie von Kimberlin et al. (70) unter sechswöchiger Therapie mit Ganciclovir in 63% eine Neutropenie vom WHO Grad 3 (absolute Neutrophilen-Zahl von 0,5-1 G/l) bzw. 4 (<0,5 G/l). In unserer Studie zeigte sich bei Therapie mit Valganciclovir für durchschnittlich 5,2 Wochen keine Neutropenie, in einer weiteren randomisiert-kontrollierten Studie von Kimberlin et al. (71) zeigt sich innerhalb der ersten sechs Wochen in 19% eine Neutropenie.

Bezüglich der neonatalen Todesfälle ergab sich in unserer Studie eine Sterberate von 2%, bezogen auf symptomatische Fälle eine Rate von 4%. In einem Review von Manicklal et al. (15) wird berichtet, dass 4% aller symptomatischen Fälle einen tödlichen Ausgang hatten.

4.3 Entwicklungsdiagnostik

In Bezug auf die Analyse der Entwicklungsdiagnostik bei Kindern mit kongenitaler Zytomegalievirus Infektion ist es sinnvoll, asymptomatische und symptomatische Kinder voneinander getrennt mit Daten aus der Literatur zu vergleichen. Je schwerwiegender die Beeinträchtigung bei der Geburt waren, desto schwerwiegender präsentierten sich auch die Langzeitfolgen. Wichtig zu erwähnen ist, dass die Dauer der Nachbetreuung von Studie zu Studie variiert und der Anteil an Langzeitfolgen daher nicht einfach miteinander verglichen werden kann.

In unserer Studie wurden asymptomatisch infizierte Kinder im Durchschnitt für 32 Monate in der entwicklungsdiagnostischen Ambulanz nachbetreut. In 8% der Fälle gab es motorische bzw. kognitive Auffälligkeiten. In keinem der Fälle wurden weitere Defizite wie Epilepsie, Dystrophie, Mikrozephalie, Seh- oder Hörstörungen dokumentiert. In einem systematischen Review von Fletcher et al. (55) zeigt sich in 5-21% eine sensorineurale Schwerhörigkeit (SNHL). Eine Studie von Lanzieri et al. (58) zeigt im Alter von drei Monaten einen Anteil von 7% mit SNHL, mit fünf Jahren 14% und mit 18 Jahren 25%. In einer anderen Studie (60) zeigt sich in 17% eine SNHL, in 5% ein vermindertes Sehvermögen und in 10% eine Mikrozephalie. Bezüglich Motorik zeigt sich in einer retrospektiven Kohortenstudie (63) in 10% motorische Defizite und in 1% Zerebralparese. Bezüglich Kognition haben zwei Langzeit-Studien gezeigt, dass asymptomatisch infizierte Kinder keinen Nachteil gegenüber nicht infizierten Kindern hinsichtlich Intelligenz und akademischer Leistung haben. (61, 62)

In unserer Studie wurden symptomatisch infizierte Kinder durchschnittlich für 26 bzw. 30 Monate (ohne bzw. mit ZNS Beteiligung) nachbetreut. Für die Zeit der Nachbetreuung sind Hörstörungen in 32% vorgekommen, im Vergleich zur Literatur finden sich laut einem systematischen Review von Fletcher et al. (55) in 33-55% eine sensorineurale Schwerhörigkeit. In unserer Studie hatten 18% der untersuchten Kinder Sehstörungen, im Vergleich dazu präsentierten sich in einer Studie (60) 13% der symptomatisch infizierten Kinder mit schweren visuellen Beeinträchtigungen und weitere 7% mit moderaten Beeinträchtigungen. Eine weitere Studie (54) hat in 12% milde bis moderate und in 6% schwere Beeinträchtigungen angegeben und in 15% der Fälle eine Erblindung. Eine

Mikrozephalie fand sich in unserer Studie in 23% der Fälle, im Literaturvergleich in 44% (60). Bezüglich Motorik erfolgte in 45% eine unauffällige Entwicklung, in 41% eine Entwicklungsverzögerung und in 14% eine Zerebralparese. Im Literaturvergleich finden sich in 11% (50), 19% (63) bzw. 27% motorische Defizite (48). Eine Zerebralparese ist laut Literatur in 4% (63) bzw. 11% (50) vorkommend. Bezüglich Kognition zeigten sich in unserer Studie 68% unauffällig, 27% entwicklungsverzögert und 5% mental retardiert. Da allerdings kein Intelligenz-Quotient erfasst wurde, kann über die Kognition keine präzisere Aussage gemacht werden. In der Literatur findet man bei einer Studie mit einem Langzeit-Outcome mit einem Median von zehn Jahren (54) in 43% eine intellektuelle Beeinträchtigung mit einem IQ von unter 70, in 17% der Fälle eine grenzwertige Intelligenz und in 40% eine normale Intelligenz. In unserer Studie haben 14% der symptomatischen Kinder eine Epilepsie entwickelt, in der Literatur wird ein Anteil von 13% (50) bzw. 23% (48) angegeben.

4.4 Limitationen

Die Haupt-Limitation besteht im retrospektiven Charakter der Studie. Für die Beurteilung der Patientinnen und Patienten gibt es keine Garantie für einheitliche Rahmenbedingungen. Eine nicht korrekt durchgeführte Dokumentation könnte das Ergebnis der Studie verfälschen.

Die Suche nach Patientinnen und Patienten mit konnataler Zytomegalievirus Infektion wurde durch das Medizinische Daten Management (MDM) der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Bei der Durchsicht der Patientengeschichten ist aufgefallen, dass zwei Kinder einen Zwilling hatten, diese jedoch aus unbekanntem Gründen nicht in der MDM Abfrage enthalten waren. Es ist nicht bekannt, ob weitere für die Studie relevante Fälle unentdeckt geblieben sind.

Bedauerlicherweise ist die Dokumentation der Daten oftmals unvollständig, insbesondere in den Jahren von 1990 bis 2004. In dem damals verwendeten System KIS fehlen allen voran zahlreiche Labor-Daten, so wurde beispielsweise in den Dekursen bzw. Arztbriefen oftmals vermerkt, dass „Blutbild und Leberparameter unauffällig“ oder „im Normbereich“ seien, ohne eine genaue

Angabe der Werte gemacht zu haben. Auch bei der Suche nach Krankengeschichten in den Archiven der Kinder- und Frauenklinik konnten teilweise nicht alle relevanten Parameter gefunden werden. Seit dem Jahr 2004 erfolgt die Aufzeichnung am LKH Graz über das System open Medocs®, hier sind die auszuwertenden Parameter (vor allem Laborparameter) größtenteils vollständig.

Bezüglich Laborparameter ist außerdem zu erwähnen, dass alle Werte gemeinsam ausgewertet wurden, unabhängig vom Gestationsalter (Spannweite von 26. bis 42. Schwangerschaftswoche). Aufgrund von der gesamten Auswertung von Frühgeborenen und Reifgeborenen kann die Aussage der Laborwerte limitiert sein.

Eine weitere Limitation entsteht durch die Tatsache, dass Kinder mit nur milden Symptomen übersehen werden und asymptomatische Kinder ohne Testung gar nicht gefunden werden können. Die meisten Kinder mit konnataler Zytomegalievirus Infektion haben keine Symptome und fallen ohne Screening nicht auf. An der Universitäts-Frauenklinik wurde für einige Jahre ein CMV Screening aus Nabelschnurblut durchgeführt, dadurch sind für unsere Studie sechs Patientinnen und Patienten aus den Jahren 1997-2003 aufgefallen. In jenen Jahren, in denen kein Screening auf CMV gemacht wurde, sind asymptomatische Kinder größtenteils unentdeckt geblieben. Die Tatsache, dass asymptomatische und nur leicht symptomatische Kinder seltener erkannt werden, führt zu einem Selektions-Bias. Somit ist in dieser Arbeit vermutlich nicht das ganze Spektrum der Erkrankung gleichmäßig erfasst.

Im Vergleich von gesicherten Fällen zu Verdachtsfällen sind keine signifikanten Unterschiede aufgefallen. Diese beiden Gruppen haben eine unterschiedliche Anzahl an betroffenen Kindern (32 Kinder bei gesicherten Fällen, neun Kinder bei Verdachtsfällen). Aufgrund der kleinen Anzahl an Verdachtsfällen besteht eine geringe Aussagekraft.

4.5 Conclusio

Wir fanden im Studienzeitraum eine extrem niedrige Rate an konnatalen Zytomegalievirus Infektionen entsprechend einer Prävalenz von 0,04%, die im Durchschnitt 1,4 Kindern pro Jahr mit der Diagnose einer konnatalen Zytomegalie

entspricht. In unserer Studie wurden kaum asymptomatische Kinder erfasst, somit konnte die Diagnose einer kongenitalen Zytomegalie oftmals nicht gestellt werden. Trotz der angenommenen hohen Dunkelziffer an infizierten Kindern empfehlen wir dennoch kein universelles Screening, da der materielle Aufwand für die Analyse von Urin bzw. Speichel sehr hoch ist und die meisten asymptomatischen Kinder keine Langzeitfolgen entwickeln.

Je schwerwiegender die Präsentation bei der Geburt, desto schwerwiegender zeigten sich auch die Langzeitfolgen. Mikrozephalie und Hörstörungen sind signifikant häufiger vorkommend in der Gruppe mit ZNS Beteiligung im Vergleich zu asymptomatischen und symptomatischen Kindern ohne ZNS Beteiligung. Ebenso hatten signifikant mehr Kinder aus der Gruppe mit ZNS Beteiligung eine motorische Entwicklungsverzögerung als Kinder aus der asymptomatischen Gruppe. Symptomatisch infizierte Kinder mit Beteiligung des zentralen Nervensystems zeigten insgesamt das schlechteste Outcome, allerdings entwickelten sich auch in dieser Gruppe viele Kinder normal.

Literaturverzeichnis

1. Wang LC, Yan F, Ruan JX, Xiao Y, Yu Y. TORCH screening used appropriately in China: three years results from a teaching hospital in northwest China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Dec 9;19(1):484.
2. Schwartz DA. The Origin and Emergence of Zika Virus, the Newest TORCH Infection: What's Old Is New Again. *Arch Pathol Lab Med*. 2017 Jan;141(1):18-25.
3. Tahotná A, Brucknerová J, Brucknerová I. Zika virus infection from a newborn point of view. TORCH or TORZiCH? *Interdiscip Toxicol*. 2018 Dec;11(4):241-6.
4. Belanger BG, Lui F. Embryology, Teratology TORCH. [Updated 2020 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. [zitiert 19. März 2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545148/>
5. de Vries LS. Viral Infections and the Neonatal Brain. *Semin Pediatr Neurol*. 2019 Dec;32:100769.
6. Friese K, Mylonas I, Schulze A. Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen. 3. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. S. 244ff
7. Britt WJ. Congenital Human Cytomegalovirus Infection and the Enigma of Maternal Immunity. *J Virol*. 2017 Jul 12;91(15):e02392-16.
8. Reinsperger I, Rosian K, Winkler R. Assessment of public health interventions for decision support: methods & processes of the evaluation of the Austrian screening programme for pregnant women & children. *Wien Med Wochenschr*. 2019 Sep;169(11-12):263-70.
9. Öffentliches Gesundheitsportal Österreichs. Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen in der Schwangerschaft. [zitiert 8. September 2020]. Verfügbar unter: <https://www.gesundheit.gv.at/leben/eltern/mutter-kind-pass/inhalt>.
10. Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge ML, Foulon I, Luck S, Modrow S et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts. *Front Pediatr*. 2020 Jan 31;8:13.

11. Voekt CA, Rinderknecht T, Hirsch HH, Blaich A, Hösli IM. Ultrasound indications for maternal STORCH testing in pregnancy. *Swiss Med Wkly*. 2017 Nov 13;147:w14534.
12. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectr*. 2016 Aug;4(4).
13. Gortner L, Meyer S. Pädiatrie. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. S. 621f
14. Chen SJ, Wang SC, Chen YC. Antiviral Agents as Therapeutic Strategies Against Cytomegalovirus Infections. *Viruses*. 2019 Dec 23;12(1):21.
15. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Jan;26(1):86-102.
16. Britt WJ. Human Cytomegalovirus Infection in Women With Preexisting Immunity: Sources of Infection and Mechanisms of Infection in the Presence of Antiviral Immunity. *J Infect Dis*. 2020 Mar 15;221(1):1-8.
17. Tanimura K, Yamada H. Potential Biomarkers for Predicting Congenital Cytomegalovirus Infection. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 27;19(12):3760.
18. Abdullahi Nasir I, Babayo A, Shehu MS. Clinical Significance of IgG Avidity Testing and Other Considerations in the Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection: A Review Update. *Med Sci (Basel)*. 2016;4(1):5.
19. Coppola T, Mangold JF, Cantrell S, Permar SR. Impact of Maternal Immunity on Congenital Cytomegalovirus Birth Prevalence and Infant Outcomes: A Systematic Review. *Vaccines (Basel)*. 2019;7(4):129.
20. Al Mana H, Yassine HM, Younes NN, Al-Mohannadi A, Al-Sadeq DW, Alhababi D et al. The Current Status of Cytomegalovirus (CMV) Prevalence in the MENA Region: A Systematic Review. *Pathogens*. 2019 Oct 31;8(4):213.
21. Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-Wittkopf M, Friese K. Primary Human Cytomegalovirus (HCMV) Infection in Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Jan 27;114(4):45-52.
22. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2015 Mar;73(3):199-213.
23. Bardanzellu F, Fanos V, Reali A. Human Breast Milk-acquired Cytomegalovirus Infection: Certainties, Doubts and Perspectives. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(1):30-41.

24. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis.* 2014 May;22:44-8.
25. Nijman J, Mandemaker FS, Verboon-Maciolek MA, Aitken SC, van Loon AM, de Vries LS et al. Genotype distribution, viral load and clinical characteristics of infants with postnatal or congenital cytomegalovirus infection. *PLoS One.* 2014 Sep 30;9(9):e108018.
26. van Zuylen WJ, Hamilton ST, Naing Z, Hall B, Shand A, Rawlinson WD. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical presentation, epidemiology, diagnosis and prevention. *Obstet Med.* 2014 Dec;7(4):140-6.
27. Porobic-Jahic H, Skokic F, Ahmetagic S, Piljic D, Jahic R, Petrovic J. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Our Experiences. *Med Arch.* 2019 Jun;73(3):149-53.
28. Lanzieri TM, Kruszon-Moran D, Amin MM, Bialek SR, Cannon MJ, Carroll MD et al. Seroprevalence of cytomegalovirus among children 1 to 5 years of age in the United States from the National Health and Nutrition Examination Survey of 2011 to 2012. *Clin Vaccine Immunol.* 2015 Feb;22(2):245-7.
29. Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000Res.* 2018 Mar 1;7:255.
30. Vauloup-Fellous C, Picone O. Cytomegalovirus and the national health and nutrition examination surveys. *Clin Infect Dis.* 2010 Jun 1;50(11):1448-9.
31. Kurath S, Halwachs-Baumann G, Müller W, Resch B. Transmission of cytomegalovirus via breast milk to the prematurely born infant: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Aug;16(8):1172-8.
32. Gunkel J, de Vries LS, Jongmans M, Koopman-Esseboom C, van Haastert IC, Eijsermans MCJ et al. Outcome of Preterm Infants With Postnatal Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2018 Feb;141(2):e20170635.
33. Jim WT, Chiu NC, Ho CS, Shu CH, Chang JH, Hung HY et al. Outcome of Preterm Infants With Postnatal Cytomegalovirus Infection via Breast Milk: A Two-Year Prospective Follow-Up Study. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct;94(43):e1835.
34. Leung KKY, Hon KL, Yeung A, Leung AKC, Man E. Congenital infections in Hong Kong: an overview of TORCH. *Hong Kong Med J.* 2020 Apr;26(2):127-38.

35. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2013 Dec;57(4):178-81.
36. Razonable RR, Inoue N, Pinninti SG, Boppana SB, Lazzarotto T, Gabrielli L et al. Clinical Diagnostic Testing for Human Cytomegalovirus Infections. *J Infect Dis*. 2020 Mar 5;221(1):74-85.
37. Saldan A, Forner G, Mengoli C, Gussetti N, Palù G, Abate D. Testing for Cytomegalovirus in Pregnancy. *J Clin Microbiol*. 2017 Mar;55(3):693-702.
38. Gunkel J, van der Knoop BJ, Nijman J, de Vries LS, Manten GTR, Nikkels PGJ et al. Congenital Cytomegalovirus Infection in the Absence of Maternal Cytomegalovirus-IgM Antibodies. *Fetal Diagn Ther*. 2017;42(2):144-9.
39. Malinger G, Lev D, Zahalka N, Ben Aroia Z, Watemberg N, Kidron D et al. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Jan;24(1):28-32.
40. Reddehase M. *Cytomegalovirus: From Molecular Pathogenesis to Intervention*. London: Caister Academy Press; 2013. S. 63ff
41. Dietrich ML, Schieffelin JS. Congenital Cytomegalovirus Infection. *Ochsner J*. 2019;19(2):123-30.
42. Smiljkovic M, Renaud C, Tapiero B, Lamarre V, Kakkar F. Head ultrasound, CT or MRI? The choice of neuroimaging in the assessment of infants with congenital cytomegalovirus infection. *BMC Pediatr*. 2019 Jun 5;19(1):180.
43. Torii Y, Yoshida S, Yanase Y, Mitsui T, Horiba K, Okumura T et al. Serological screening of immunoglobulin M and immunoglobulin G during pregnancy for predicting congenital cytomegalovirus infection. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Jun 20;19(1):205.
44. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr*. 2017 Apr 17;43(1):38.
45. Pellegrinelli L, Galli C, Primache V, Alde' M, Fagnani E, Di Berardino F et al. Diagnosis of congenital CMV infection via DBS samples testing and neonatal hearing screening: an observational study in Italy. *BMC Infect Dis*. 2019 Jul 22;19(1):652.
46. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, Sánchez PJ, Bernstein DI et al. Detection of congenital cytomegalovirus infection by real-time polymerase chain

- reaction analysis of saliva or urine specimens. *J Infect Dis.* 2014 Nov 1;210(9):1415-8.
47. Pellegrinelli L, Alberti L, Pariani E, Barbi M, Binda S. Diagnosing congenital Cytomegalovirus infection: don't get rid of dried blood spots. *BMC Infect Dis.* 2020 Mar 12;20(1):217.
48. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ, Boppana SB et al. Spectrum of Disease and Outcome in Children with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr.* 2014 Apr;164(4):855-9.
49. Vancor E, Shapiro ED, Loyal J. Results of a Targeted Screening Program for Congenital Cytomegalovirus Infection in Infants Who Fail Newborn Hearing Screening. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019 Mar 28;8(1):55-9.
50. Lin C, Tomio J, Tanaka H, Sonoda M, Sano K, Kobayashi Y. Diagnosis and medical care for congenital cytomegalovirus infection: An observational study using claims data in Japan, 2010 to 2017. *Medicine (Baltimore).* 2020 Mar;99(10):e19419.
51. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol.* 2009 Dec;46(4):22-6.
52. Pinninti SG, Rodgers MD, Novak Z, Britt WJ, Fowler KB, Boppana SB et al. Clinical Predictors of Sensorineural Hearing Loss and Cognitive Outcome in Infants with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Aug;35(8):924-6.
53. Brecht KF, Goelz R, Bevot A, Krägeloh-Mann I, Wilke M, Lidzba K. Postnatal human cytomegalovirus infection in preterm infants has long-term neuropsychological sequelae. *J Pediatr.* 2015 Apr;166(4):834-9.e1.
54. Lanzieri TM, Leung J, Caviness AC, Chung W, Flores M, Blum P et al. Long-term outcomes of children with symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Perinatol.* 2017 Jul;37(7):875-80.
55. Fletcher KT, Horrell EMW, Ayugi J, Irungu C, Muthoka M, Creel LM et al. The Natural History and Rehabilitative Outcomes of Hearing Loss in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. *Otol Neurotol.* 2018 Aug;39(7):854-64.
56. Chari DA, Chan DK. Diagnosis and Treatment of Congenital Sensorineural Hearing Loss. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2017 Dec;5(4):251-8.

57. Palma S, Roversi MF, Bettini M, Mazzoni S, Pietrosevoli P, Lucaccioni L et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection: an 11-year retrospective study based on laboratory database of a tertiary paediatric hospital. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2019 Feb;39(1):40-5.
58. Lanzieri TM, Chung W, Flores M, Blum P, Caviness AC, Bialek SR et al. Hearing Loss in Children With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2017 Mar;139(3):e20162610.
59. Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: audiologic outcome. *Clin Infect Dis.* 2013 Dec;57(4):182-4.
60. Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Coats DK, Paysse EA, Bhatt A, Edmond JC et al. Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Sep;36(9):877-82.
61. Lopez AS, Lanzieri TM, Claussen AH, Vinson SS, Turcich MR, Iovino IR et al. Intelligence and Academic Achievement With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2017 Nov;140(5):e20171517.
62. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis.* 2013 May;56(9):1232-9.
63. Korndewal MJ, Oudesluys-Murphy AM, Kroes ACM, van der Sande MAB, de Melker HE, Vossen ACTM. Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: a retrospective cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2017 Dec;59(12):1261-8.
64. James SH, Kimberlin DW. Advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Feb;28(1):81-5.
65. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2005 Sep 29;353(13):1350-62.
66. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 2014 Apr 3;370(14):1316-26.
67. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussièrès L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Oct;215(4):462.e1-462.e10.

68. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 12. Auflage. Deutschland: Elsevier; 2017. S. 778
69. Krishna BA, Wills MR, Sinclair JH. Advances in the treatment of cytomegalovirus. *Br Med Bull.* 2019 Sep 19;131(1):5-17.
70. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2003 Jul;143(1):16-25.
71. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015 Mar 5;372(10):933-43.
72. McCrary H, Sheng X, Greene T, Park A. Long-term hearing outcomes of children with symptomatic congenital CMV treated with valganciclovir. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019 Mar;118:124-7.
73. Ohyama S, Morioka I, Fukushima S, Yamana K, Nishida K, Iwatani S et al. Efficacy of Valganciclovir Treatment Depends on the Severity of Hearing Dysfunction in Symptomatic Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 19;20(6):1388.
74. Whitley RJ. Congenital Cytomegalovirus and Neonatal Herpes Simplex Virus Infections: To Treat or Not to Treat? *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Jun;38(1):60-3.
75. Gerna G, Lilleri D. Human cytomegalovirus (HCMV) infection/re-infection: development of a protective HCMV vaccine. *New Microbiol.* 2019 Jan;42(1):1-20.
76. Plotkin SA, Boppana SB. Vaccination against the human cytomegalovirus. *Vaccine.* 2019 Nov 28;37(50):7437-42.
77. Halwachs-Baumann G, Genser B, Danda M, Engele H, Rosegger H, Fölsch B et al. Screening and diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: a 5-y study. *Scand J Infect Dis.* 2000;32(2):137-42.