

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Herting

Screening auf konnatale CMV-Infektionen bei sehr kleinen Frühgeborenen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion für Medizin -

vorgelegt von
Viola Leienbach
aus Altena (Westfalen)

Lübeck 2025

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatterin: PD Dr. med. Carolin Zimpel

Tag der mündlichen Prüfung: 16.03.2026

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 19.03.2026

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das Cytomegalievirus	1
1.2	Diagnose einer CMV-Infektionserkrankung	6
1.3	Therapie	10
1.4	Fragestellung und Zielsetzung der Dissertation	12
2	Material und Methoden	14
2.1	Studiendesign des GNN	14
2.2	Verwendetes Studienkollektiv	15
2.3	Material	18
2.4	Screening auf eine konnatale CMV-Infektion mittels rt-PCR	19
2.5	Statistische Auswertung	22
3	Ergebnisse	24
3.1	Daten der Kohorte mit Screening auf eine CMV-Therapie	24
3.2	Konnatale CMV-Infektion mit Erregernachweis aus dem Nabelschnurgewebe	30
4	Diskussion	37
4.1	Prävalenz von konnataler CMV unter VLBWI	37
4.2	Risikofaktoren einer konnatalen CMV-Infektion	40
4.3	Erkrankungen und Komplikationen bei Frühgeborenen mit positiver CMV-PCR bzw. CMV-Therapie	42
4.4	Nabelschnurgewebe als Probenmedium	46
4.5	Screening auf eine konnatale CMV	47
5	Zusammenfassung	52
6	Literaturverzeichnis	54
7	Anhang	67
7.1	Einverständniserklärung der Eltern	67
7.2	Fragebögen 1-3 des GNN	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigenschaften der Sonden und Primer (Ziemann et al., 2007)	21
Tabelle 2: Protokoll des PCR - Reaktionsansatzes	21
Tabelle 3: Basisdaten des Studienkollektivs der statistischen Auswertung	25
Tabelle 4: Daten zur Behandlung des Studienkollektivs der statistischen Auswertung	27
Tabelle 5: Daten zu den Endpunkten des Studienkollektivs der statistischen Auswertung	29
Tabelle 6: Detektionsrate	30
Tabelle 7: Basisdaten der Kohorte mit Screening auf CMV	32
Tabelle 8: Daten zur Behandlung der Kohorte mit Screening auf CMV	34
Tabelle 9: Daten zu den Endpunkten der Kohorte mit Screening auf CMV	36

Abkürzungsverzeichnis

AABR	automated auditory brainstem response; auditorisch evozierte Hirnstammpotenziale mit automatisierter Potenzialauswertung
AI	Aviditätsindex
ALL	akute lymphoblastische Leukämie
BPD	bronchopulmonare Dysplasie
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
(H)CMV	(human) cytomegalovirus; (humanes) Cytomegalievirus
cCMV	connatal cytomegalovirusinfection; konnatale Cytomegalievirusinfektion
CPAP	continuous positive airway pressure; kontinuierlicher Atemwegsüberdruck
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DBS	dried blood spot; Trockenblutprobe
DNA	desoxyribonucleic acid; Desribonukleinsäure
DPOAE	distorsiv produzierte otoakustische Emissionen
ELBWI	extremely low birth weight infants (<1000 Gramm); Neugeborene mit extrem niedrigem Geburtsgewicht
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
FFP	fresh frozen plasma; gefrorenes Frischplasma
FIP	fokal intestinale Perforation
GA	Gestationsalter
gB	Glycoprotein B
geq	genomic equivalents; genomisches Äquivalent
GNN	German Neonatal Network; Deutsches Frühgeborenen Netzwerk
IUGR	intrauterine growth restriction; intrauterine Wachstumsretardierung
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
kg	Kilogramm
VI	

LBWI	low birth weight infants (<2500 Gramm); Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NEC	necrotizing enterocolitis; nekrotisierende Enterokolitis
OP	Operation
PCR	polymerase chain reaction; Polymerasekettenreaktion
PDA	persistierender Ductus arteriosus Botalli
p.m.	post menstruationem
PMNL	polymorphonuclear leukocyte; polymorphonukleare Leukozyten
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
ROP	retinopathy of prematurity; Frühgeborenen-Retinopathie
rpm	rounds per minute; Drehungen pro Minute einer Zentrifuge
rt-PCR	real time polymerase chain reaction; Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion
SD	Standardabweichung
SGA	small for gestational age; klein in Bezug auf das Gestationsalter
SSW	Schwangerschaftswochen
TAMRA	Tetramethylrhodamin
TEOAE	transient evozierte otoakustische Emissionen
TK	Thrombozytenkonzentrat
u.a.	und andere
VLBWI	very low birth weight infants (<1500 Gramm); Neugeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht
vs.	versus
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Das Cytomegalievirus

Das Cytomegalievirus (CMV) gehört zur Familie der Herpesviridae und aufgrund seiner Eigenschaften bezüglich der Replikationsgeschwindigkeit, Pathogenität, sowie Wirts- und Zellspezifität zur Unterfamilie der Betaherpesviridae. Es gibt insgesamt acht Spezies. In dieser Dissertation wird ausschließlich das humane Cytomegalievirus (HCMV) behandelt, welches als fünftes der humanpathogenen Herpesviridae bezeichnet wird.

Es besitzt eine lineare doppelsträngige DNA, welche von einem Kapsid umgeben wird. Zwischen Kapsid und der äußeren Lipoproteinhülle befinden sich verschiedene Tegumentproteine. Die Betaherpesviren zeichnen sich durch einen langsameren Replikationszyklus von 48-72 Stunden im Wirt aus. Charakteristisch für alle Herpesviren ist die Eigenschaft zur Persistenz im Wirt mittels einer latenten Infektion. So verbleibt nach einer Primärinfektion das virale Genom in nicht-infektiöser Form in spezifischen Zellen, im Falle des HCMV in Lymphozyten, Granulozyten sowie Hepatozyten. Eine Replikation lässt sich in dieser Zeit nicht nachweisen. Bei jeglicher Immunsuppression des Wirtes kann es zu einer Reaktivierung der Infektion kommen. Weiterhin ist eine Reinfektion durch einen anderen CMV-Stamm möglich. Das HCMV gilt weltweit als häufigster viraler Erreger einer Embryo- oder Fetopathie ¹.

Erstmals wurde von Jesionek und Kiolemenogluo im Jahre 1904 Nieren-, Lungen- und Lebergewebe eines mit Syphilis infizierten Fötus beschrieben, in welchen sie Zellgebilde mit auffälligen Kernzonen beobachtet hatten. Diese Einschlusskörperchen geben den infizierten und vergrößerten Zellen schließlich das Aussehen von „Eulenaugenzellen“, welche pathognomonisch für eine CMV-Infektion sind. Die Autoren gingen damals von einem Protozoenbefall als Pathogenese aus ². Auch Löwenstein und Ribbert beschrieben solche Beobachtungen in Präparaten von Geweben diverser Organe, wie zum Beispiel Parotiden und Nieren von Totgeburten ^{3,4}. Goodpasture und Talbot nannten 1921 erstmals den Begriff "Cytomegalia" von griechisch „kytos“ für Zelle und „megas“ für groß, und von Glahn und Pappenheimer brachten diese Pathologie 1925 schließlich mit einer viralen Ursache in Zusammenhang ^{5,6}. Rowe und Kollegen konnten in den 50er-Jahren schließlich drei Stämme des Cytomegalievirus aus kindlichen

Adenoiden isolieren und wiesen das Virus auch schon in Nabelschnurserum nach. Die Virusisolation gelang auch Smith und Weller zu ähnlichen Zeitpunkten aus Parotis- beziehungsweise Lebergewebe und Urin ⁷⁻⁹.

1.1.1 Epidemiologie und Infektion

Weltweit sind Infektionen mit HCMV weit verbreitet. Für die Seroprävalenzen ist der sozioökonomische Status der Länder entscheidend. In europäischen und nordamerikanischen Ländern mit hohem nationalem Einkommen beträgt die Seroprävalenz 40-79%, in Ländern mit niedrigem nationalem Einkommen in Afrika und Asien bis zu 100% ¹⁰. Die Seroprävalenz in Deutschland liegt bei durchschnittlich circa 57% und ist unter den deutschen Einwohnern invers proportional zum sozioökonomischen Status. Die Seroprävalenz steigt mit fortschreitendem Alter, sodass die circa 73% der über 60-Jährigen in Deutschland seropositiv für HCMV sind ¹¹. Wie in Deutschland weisen auch in anderen europäischen Ländern Frauen eine etwas höhere Seroprävalenz auf als Männer und ebenso wird eine Zunahme mit steigendem Alter beschrieben. Weiterhin zeigt sich bei Menschen aus nicht westlichen oder mediterranen Ländern eine signifikant höhere Prävalenz ^{12,13}. Dies kann auch bei Kindern beobachtet werden. In Deutschland steigt die Seroprävalenz von 21,5% bei 1- bis 2-jährigen Kleinkindern auf 32% bei 14- bis 17-jährigen Jugendlichen, wobei in der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen „KiGGS“ kein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt wurde. Bei Kindern, deren Eltern einen niedrigen sozioökonomischen Status haben, lässt sich eine höhere Seroprävalenz messen. Auch Kinder, deren Elternteile beide einen Migrationshintergrund besitzen, haben eine signifikant höhere Seroprävalenz. Weiterhin besteht ein höheres Risiko für Kinder, die gestillt wurden, da HCMV auch über die Muttermilch übertragen werden kann, sowie bei Betreuung in einer Kindertagesstätte mit einem Alter von unter zwei Jahren, da bei Kontakt mit anderen Kleinkindern ein hohes Übertragungsrisiko vorhanden ist ¹⁴. Eine weitere Rolle spielt wohl auch die verminderte T-Zell Antwort bei Kindern, sodass eine höhere Anfälligkeit einer Infektion besteht ¹⁵. Schon bei konnatal infizierten Feten können Veränderungen der Speicheldrüsen bezüglich ihrer Expression von inflammatorischen Proteinen und Struktur von sekretorischen Zellen ausgemacht werden, welche für eine Virusausscheidung über den Speichel sorgen ¹⁶. Infizierte Kinder können dann jahrelang virämisch und Ausscheider sein,

da ihre Immunantwort schwächer ausfällt als bei immunkompetenten Erwachsenen. Bei Seropositivität ist ihre IgG-Avidität und ihr IgG-Titer geringer. Aus diesem Grund scheiden mehr seropositive (Klein-) Kinder das Virus vor allem über den Speichel aus als seropositive Erwachsene, auch ist die virale Last im Speichel der Kinder höher als bei Erwachsenen und kann bis zu 1 Million geq/ml betragen. Deswegen sind vor allem jüngere Kinder eine bedeutende Infektionsquelle ^{17,18}.

Die Übertragung des humanen Cytomegalievirus findet durch direkten Sekretkontakt oder als Schmierinfektion mit Blut, Urin, Speichel, Zervixsekreten sowie Samenflüssigkeit oder Transplantation infizierter Organe statt. Die Ausbreitung des Virus kann dann hämatogen oder zellgebunden stattfinden und so lassen sich infizierte Zellen vor allem in Speicheldrüsen, Nieren und Nebennieren, aber auch in vielen anderen Organgeweben nachweisen ^{1,15}. Eine Infektion ist also auch während des Geschlechtsverkehrs möglich. Dabei ist das Risiko einer Infektion erhöht, wenn der Sexualpartner einen niedrigen sozialökonomischen Status hat, jung ist und eine hohe sexuelle Aktivität aufweist, sowie abhängig von der Herkunft ¹⁹.

1.1.2 Konnatale Infektion

0,09-1,19% aller Neugeborenen weltweit kommen mit einer konnatalen, also während der Schwangerschaft erworbenen Infektion mit dem Cytomegalievirus auf die Welt. In Deutschland sind es schätzungsweise 0,1%. In Ländern mit niedrigem nationalem Einkommen ist bei hoher Prävalenz der Infektion in der Gesamtbevölkerung die Prävalenz der konnatalen Infektionen ebenfalls höher ^{12,20-24}. Diese Infektion wird vertikal während einer Schwangerschaft übertragen, in der sich die Mutter zum Beispiel primär mit CMV infiziert. Dies geschieht weltweit gesehen bei 2% der Schwangeren und ist somit die weltweit am häufigsten konnatal erworbene virale Infektion. In Deutschland liegt die Inzidenz bei 0,5%. Unter einer Primärinfektion kommt es bei immunkompetenten Schwangeren zu einer Serokonversion. Das heißt, sie entwickeln initial einen hohen Titer CMV-spezifischer IgM-Antikörper und haben anfangs noch eine niedrige Avidität der CMV-spezifischen IgG-Antikörper. Erst im Verlauf kommt es zu einem Anstieg CMV-spezifischer IgG-Antikörper und deren Avidität. Unter Schwangeren ist eine Primärinfektion von einer nicht-primären Infektion zu unterscheiden. Darunter fallen eine Reaktivierung sowie eine Reinfektion, jeweils bestand dann vor der

Schwangerschaft bereits eine Seropositivität. Wie in Kapitel 1.1 erwähnt, kommt es bei einer Reaktivierung einer latenten Infektion während der Schwangerschaft zu einem Anstieg der Titer der CMV-spezifischen IgG-Antikörper, während die IgM-Antikörper negativ bis niedrig-positiv sind. Diese Reaktivierung findet bei 1% der seropositiven Schwangeren statt, zum Beispiel aufgrund einer Immunsuppression, und ist ebenfalls eine mögliche Pathogenese einer konnatalen CMV-Infektion ^{25,26}. Weiterhin kann eine Reinfektion der Schwangeren mit einem anderen CMV-Stamm ebenfalls eine konnatale Infektion des Embryos oder Fötus verursachen. Doch ist das Risiko einer Übertragung auf das noch ungeborene Kind während einer Primärinfektion am höchsten, da die Virusreplikation ausgeprägter ist und entsprechend eine hohe Virämie und hohe Ausscheidung der Viren in Körperflüssigkeiten vorliegen. Die Transmissionsrate liegt dann bei 32%, während einer nicht primären mütterlichen Infektion bei 1,4%. Epidemiologisch gesehen gibt es jedoch in Gegenden mit einer hohen Seroprävalenz unter Frauen auch eine hohe Prävalenz für cCMV ^{27,28}. Zwar scheint es dann weniger seronegative werdende Mütter zu geben, welche eine Primärinfektion erleiden könnten, doch unter der hohen Zahl der seropositiven Schwangeren könnte dann eine Reaktivierung eine entsprechende größere Rolle spielen. Weiterhin ist eine Ansteckung von seronegativen Schwangeren unter vielen Seropositiven wahrscheinlicher ²⁹.

Beiden Arten mütterlicher Infektionen können beim infizierten Kind eine symptomatische Erkrankung mit Langzeitfolgen auslösen. Relevant für die Schwere der Erkrankung scheint der Zeitpunkt der Infektion zu sein. Am schwerwiegendsten sind wohl die Folgen für das ungeborene Kind, wenn sich die Mutter im 1. Trimester infiziert ³⁰, denn im Embryonalstadium findet die Organogenese und neuronale Zellmigration statt, welche empfindlich gestört werden können ³¹.

1.1.3 Konnatal infizierte Frühgeborene

Ein Frühgeborenes wird laut der World Health Organization definiert als Neugeborenes, welches ein geringeres Gestationsalter als 259 Tage beziehungsweise 37 Wochen aufweist. Als extrem frühgeboren gilt ein Neugeborenes nach weniger als 28 vollendeten Schwangerschaftswochen beziehungsweise 196 Tagen Schwangerschaft.

Weiterhin wird je nach Geburtsgewicht unterteilt. Ein niedriges Geburtsgewicht ist definiert als das Gewicht eines Neugeborenen von weniger als 2500 Gramm

unabhängig vom Gestationsalter (low birth weight infant – LBWI). Dieses kann wiederum unterteilt werden in ein sehr niedriges Geburtsgewicht, welches weniger als 1500 Gramm bedeutet (very low birth infant – VLBWI), sowie ein extrem niedriges Geburtsgewicht, also weniger als 1000 Gramm (extremely low birth weight infant – ELBWI) ³². Laut der Literatur haben Frühgeborene im Vergleich zu reifen Neugeborenen in der gleichen Region eine ähnliche Prävalenz einer konnatalen CMV-Infektion ^{33–35}. Werden speziell die zu früh geborenen VLBWI betrachtet, fiel in einer Arbeit eine niedrigere Inzidenz für diese auf im Vergleich zu reifen Neugeborenen ³⁶.

Albanna u.a. untersuchten Neugeborene, die bei Geburt entweder Symptome einer CMV-Infektion zeigten oder von Müttern geboren wurden, die während der Schwangerschaft eine Serokonversion und somit eine Primärinfektion mit CMV aufwiesen („High Risk Neonates“). Dabei zeigte sich, dass die tatsächlich konnatal mit CMV infizierten Neugeborenen (20,2%) ein signifikant geringeres Geburtsgewicht zeigten, signifikant öfter als Frühgeburt zur Welt kamen und signifikant öfter zu klein für das Gestationsalter zur Welt kamen (small for gestational age – SGA) ^{15,37}. Im Jahre 1973 fanden Reynolds et al. jedoch keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich dieser Faktoren zwischen infizierten und nicht infizierten Neugeborenen ³⁸. Laut Turner u.a. scheint eine CMV-Infektion ebenfalls nicht ursächlich für eine Frühgeburt zu sein. Jedoch können bei auftretender Symptomatik die klinischen Folgen für Frühgeborene schwerwiegender sein und der stationäre Aufenthalt entsprechend länger als bei infizierten Reifgeborenen ^{36,39,40}. Diese unterschiedlichen Ergebnisse bzw. Interpretationen zeigen deutlich auf, dass gerade zum Thema konnatal infizierter Frühgeborener weiterer Forschungsbedarf besteht.

1.1.4 Postnatale Infektion

Neben der transplazentaren Übertragung kann das Virus auch perinatal durch vaginale Sekrete und postnatal durch Muttermilch übertragen werden. Je nach Studie infizierten sich bis zu 58% der Kinder, die mit infizierter Muttermilch gefüttert wurden. Bei nahezu allen seropositiven Müttern kommt es während der Laktation zu einer CMV-Reaktivierung. Eine relevante Symptomatik oder Langzeitfolgen zeigt sich bei Reifgeborenen in der Regel nie. Eine Infektion des Kindes durch die Mutter mittels Speichel oder Berührungen im Sinne einer Schmierinfektion scheint

postnatal nicht relevant zu sein ^{38,41}. Die direkt postnatal übertragenen Infektionen sind klinisch meist nur leicht oder asymptomatisch und scheinen auch beim Frühgeborenen keine Langzeitschäden als Folge zu haben ⁴². Sicher auszuschließen ist es jedoch nicht. Denn insgesamt ist es nicht eindeutig zu unterscheiden, ob eine neurologische Entwicklungsverzögerung mit einer Frühgeburt oder einer postnatalen CMV-Infektion kausal zusammenhängt. Ein sensorineuraler Hörverlust wird im Rahmen einer postnatalen CMV-Infektion nicht beobachtet ⁴³.

Für Frühgeborene < 32 Wochen Gestationsalter und VLBWI bedeutet eine über die Muttermilch übertragene CMV-Infektion ein höheres Risiko einer symptomatischen Infektion bis hin zur akuten Erkrankung im Sinne einer Sepsis. Die passiv übertragenen mütterlichen Antikörper sind bei zu frühen Geburten geringer als bei Reifgeborenen, sodass eine schwere Erkrankung möglich ist. Aus diesem Grund wird die Muttermilch von seropositiven Müttern von Risikopatienten vor dem Füttern meist behandelt, zum Beispiel indem sie eingefroren oder pasteurisiert wird. Doch auch diese Maßnahmen schließen eine mögliche Transmission auf das Frühgeborene nicht aus ^{44,45}.

1.2 Diagnose einer CMV-Infektionserkrankung

1.2.1 Klinik und Symptomatik von konnatal infizierten Neugeborenen

Circa 10% der konnatal infizierten Neugeborenen sind bei oder kurz nach Geburt symptomatisch. Aufgrund der Unreife des Immunsystems ist eine Infektion beim Ungeborenen oder auch Neugeborenen häufig schwerwiegender als bei einem immunkompetenten Erwachsenen ³¹. Eine manifeste CMV-Infektionskrankheit ist definiert als serologischer Nachweis einer CMV-Infektion, mindestens einem klinischen Symptom sowie einem pathologischen Laborbefund.

Die Symptomatik kann sich über viele verschiedene Organsysteme manifestieren. Häufig kommt es zu Petechien, Ikterus und Hepatosplenomegalie oder Neugeborene sind zu klein für das Gestationsalter (SGA/Dystrophie). So ist auch schon intrauterin eine Retardierung des fetalen Wachstums ein möglicher Hinweis. Als pathologische Laborbefunde sind eine Thrombozytopenie <100.000/ μ l mit entsprechend auftretenden Petechien, Eiweißserhöhung im Liquor, Transaminasenerhöhung und eine konjugierte Hyperbilirubinämie möglich. Eine Konstellation solcher Symptome sollte den Verdacht auf eine Virusinfektion

aufkommen lassen und weitere Diagnostik nach sich ziehen. Pathognomonisch ist die Symptomatik nicht. Die Infektion kann aufgrund eines möglichen Multiorganversagens letal verlaufen oder nur eine leichte Symptomatik hervorrufen. Weiterhin ist häufig das zentrale Nervensystem (ZNS) betroffen, welches dann zu neurologischen Langzeitschäden führen kann. Neugeborene können eine Mikrozephalie (als Folge einer Enzephalitis), intrazepitale Verkalkungen, Erweiterungen der Ventrikelräume, Krampfanfälle, Chorioretinitis mit anschließender Sehschwäche bis -verlust und sensorineuralen Hörverlust bis zur schweren beidseitigen Taubheit aufweisen. Entsprechend sollte zur weiteren Diagnostik mittels Sonographie, MRT oder CT eine Bildgebung des Kopfes erfolgen, eine Funduskopie des Augenhintergrundes sowie ein Hörscreening. Gerade bei Frühgeborenen mit einer symptomatischen CMV-Infektion ist häufig eine Mikrozephalie assoziiert. Langfristig können psychomotorische Entwicklungsstörungen oder neurologische sowie kognitive Defizite auftreten. So haben oder entwickeln 50% der bei Geburt symptomatischen Neugeborenen Langzeitfolgen, welche sie ihr Leben lang begleiten. Wie bereits erwähnt ist die Symptomatik bzw. sind die Folgen einer konnatalen Infektion meist schwerwiegender, wenn sie durch eine Primärinfektion der Mutter ausgelöst werden ^{21,22,24,37,40,46-49}.

Doch auch 5-17% der bei Geburt asymptomatischen konnatal infizierten Neugeborenen entwickeln innerhalb der ersten 4 Lebensjahre progressive sensorineurale Hörschwierigkeiten oder andere Einschränkungen der neurologischen Entwicklung ⁵⁰⁻⁵². Diese bleibende Schwerhörigkeit bis hin zum Hörverlust ist eine klassische Langzeitfolge einer konnatalen CMV-Infektion. So wurde in einer Studie in Japan eine CMV-Infektion nach einer Infektion mit Mumps als zweithäufigste Ursache einer angeborenen / early-onset einseitigen Taubheit detektiert ⁵³.

1.2.2 Diagnostik beim Neugeborenen

In einer „Consensus recommendation“ einer Expertengruppe der Europäischen Initiative von konnatalen CMV-Infektionen von 2024 wird keine generelle Diagnostik aller Neugeborenen empfohlen, sondern bei bestimmten Konstellationen oder bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter <32 Wochen oder bei VLBWI. Außerdem sollte die Sicherung einer Diagnose aufgrund des

Verdachts oder bei Bestätigung einer Primärinfektion der Mutter während der Schwangerschaft erfolgen sowie bei Auffälligkeiten der fetalen Bildgebung, welche mit einer cCMV assoziiert sein können. Weiterhin wird bei einem auffälligen Hörscreening nach Geburt, bei unklarer IUGR und bei Auftreten der oben genannten Symptomatik (siehe Kapitel 1.2.1) weitere Diagnostik empfohlen⁵². Zur Unterscheidung einer postnatalen Infektion muss zur Sicherung der Diagnose einer konnatalen Infektion die Diagnostik innerhalb der ersten 21 Lebenstage des Neugeborenen stattfinden. Der Nachweis des Virus in Urin und Speichel mittels PCR bzw. rt-PCR ist ausreichend untersucht, 100% sensitiv und somit aktuell die gängigste Diagnostik^{37,54–57}. Zur Untersuchung der Viruslast ist auch eine quantitative PCR von Blut bzw. polymorphonuclear leukocyte (polymorphonukleare Leukozyten – PMNL) möglich. Bei diesen Untersuchungen zeigt sich, dass symptomatische Neugeborene eine signifikant höhere Viruslast im Blut haben als asymptomatische. Auch Neugeborene, die langfristig pathologische Folgen entwickeln, haben eine signifikant höhere Viruslast^{47,58}.

Eine Untersuchung von Trockenblutproben (dried blood spot – DBS) mittels PCR ist der Standard für eine retrospektive Diagnose bei niedrigerer Spezifität und Sensitivität als der Untersuchung von Speichel oder Urin⁵².

Der Nachweis von CMV-spezifischen IgM ist beim Neugeborenen weniger sensitiv (ca. 70% Sensitivität), da diese im infizierten Neugeborenen innerhalb der ersten 3 Lebenswochen entweder noch nicht vorhanden sein können oder falsch positiv durch andere Viruserkrankungen sind oder plazentar durch die Mutter übertragen wurden^{37,59}. Eine S3-Empfehlung zur postnatalen Diagnostik gibt es in Deutschland bisher nicht. Die Fertigstellung einer S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachrichtungen mit dem Titel „Diagnostisches und therapeutisches Management der CMV-Primär- und CMV-Nichtprimärinfektion bei Schwangeren und der Folgen von cCMV-Infektionen bei Neugeborenen und Kindern“ ist für Anfang 2025 geplant.

Die genannten Untersuchungsmethoden sichern die Diagnose einer konnatalen Infektion. Die Diagnose einer CMV-Infektionskrankheit geht immer einher mit bestehender Symptomatik.

1.2.3 Diagnostik bei der Mutter

Die Frage, ob während der Schwangerschaft eine Primärinfektion stattgefunden hat und somit das Risiko einer konnatalen Infektion des Fötus besteht, ist durch eine detektierte Serokonversion sicher zu beantworten. Bei Verdacht auf eine CMV-Primärinfektion bei Schwangeren werden zwei Blutproben im Abstand von 14 Tagen auf CMV-spezifische IgM- und IgG-Antikörper untersucht²⁵. Für die Diagnose einer Primärinfektion hat der reine Nachweis von IgM eine zu geringe Sensitivität, auch durch eine Reinfektion ist der Nachweis von IgM möglich, gibt also nur eine akute bzw. frische Infektion an. Auch falsch positive Ergebnisse durch andere virale Infekte sind möglich. Aus diesem Grund untersucht man als nächsten Schritt die IgG-Avidität bzw. den Aviditätsindex (AI) mittels eines enzymgekoppelten Immunadsorptionstestes (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA), welcher bei einer Primärinfektion noch gering ist. Rein klinisch würde eine Infektion oft unerkannt bleiben, da sich diese bei der immunkompetenten Patientin meist als asymptomatisch oder ähnlich einer Mononukleose darstellt. Ein unklarer febriler Infekt bzw. ein mononukleose-ähnliches Syndrom einer Schwangeren sollte zum Ausschluss einer Primärinfektion mit CMV weitere Diagnostik nach sich ziehen. Eine Reaktivierung bzw. Reinfektion ist in der Regel asymptomatisch^{49,60}. Wichtig ist eine möglichst frühe Diagnostik der Mutter, da eine Übertragung auf das Kind während des ersten Trimesters am ehesten schwere Symptomatik und Langzeitfolgen des Kindes mit sich bringt⁵². Während der Schwangerschaft werden keine PCR-Assays verwendet, da mit dieser Methode zwar eine aktive Infektion nachgewiesen werden kann, aber nicht zwischen einer Primärinfektion oder Reaktivierung unterschieden werden kann²⁵.

1.2.4 Diagnostik beim Fötus

Wenn bei einer Schwangeren eine primäre Infektion festgestellt wird und im Ultraschall Pathologien bezüglich des ZNS des Fötus detektiert werden, welche mit einer CMV-Infektion vereinbar sind, ist die Diagnose einer fetalen Infektion mittels des Nachweises von CMV-DNA im Fruchtwasser durch eine Amniozentese möglich. Die beste Sensitivität besteht zur 21. SSW bzw. 6 Wochen nach einer Primärinfektion der Mutter. Je nach weiteren Ultraschall- und fetalen Blutuntersuchungen wird eine mögliche Prognose des infizierten Fötus erstellt, um das weitere Vorgehen zu planen. Sollten sich bereits in der Schwangerschaft

schwere Anomalien des ZNS beim Fötus zeigen, kann die Beendigung einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden ^{49,52,61,62}.

1.3 Therapie

1.3.1 Medikamentöse Therapie von Neugeborenen

Die medikamentöse Therapie einer symptomatischen konnatalen CMV-Infektion soll pathologische Langzeitfolgen der neurokognitiven und audiologischen Entwicklung verhindern und kann intravenös mit Ganciclovir oder oral mit seinem Prodrug Valganciclovir durchgeführt werden. Ganciclovir ist ein Analogon des Nukleosids Guanin und virustatisch wirksam. In vivo wird es durch eine virale Phosphotransferase zu Ganciclovirmonophosphat phosphoryliert, welches weiterhin von zellulären Enzymen zu Ganciclovirtriphosphat phosphoryliert wird. In dieser aktiven Form inhibiert es dann die virale DNA-Polymerase und verlangsamt so die Elongation der viralen DNA und damit auch die Replikation weiterer Viren. Als antivirales Medikament ist es unter allen Herpesviren vor allem gegen CMV wirksam ⁶³. Die orale Gabe von Valganciclovir wird als first-line Therapie empfohlen. Eine intravenösen Therapie wird verabreicht, wenn die orale Gabe nicht möglich ist oder in stark symptomatischen Fällen und sollte sobald wie möglich auf eine orale Therapie umgestellt werden ⁵².

Die Therapie sollte so früh wie möglich und innerhalb des ersten Lebensmonats initiiert werden, wenn eine symptomatische konnatale CMV-Infektion vorliegt, welche das zentrale Nervensystem betrifft. Also auch bei isolierter SNHL. Im Vergleich zu Kindern mit konnataler CMV-Infektion, die keine antivirale Therapie erhielten, zeigte sich langfristig eine günstigere Prognose in der neurologischen und audiologischen Entwicklung bei Kindern, die nach Geburt eine antivirale Therapie erhalten hatten. Kurzfristig normalisiert sich die Anzahl der Leberenzyme im Serum und die Hepatomegalie bei Therapie schneller ⁶⁴⁻⁶⁶. Ein Therapiebeginn zwischen dem 1. und 3. Lebensmonat könnte ebenfalls Vorteile für das Outcome der Neugeborenen bringen ⁶². Das genaue Therapieschema kann je nach Studie variieren und wurde ausschließlich für Neugeborene beschrieben, welche mindestens ein Gestationsalter von 32 Schwangerschaftswochen erreicht hatten. Für diese werden von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie seit 2018 folgende Dosierungen empfohlen:

Ganciclovir: intravenös 12 mg / kg Körpergewicht in 2 Einzeldosierungen bei schweren Verläufen initial 1-2 Wochen

Valganciclovir: oral 32 mg / kg Körpergewicht in 2 Einzeldosierungen bis zu 6 Monaten

Für Kinder mit der Indikation einer konnatalen CMV-Infektion besteht jedoch für keine der beiden Medikamente eine offizielle Zulassung, sodass der Einsatz als Off-Label-Use gilt ⁶⁷.

Für unreifere Frühgeborene beziehungsweise Neugeborene mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht gibt es keine offizielle Empfehlung der Therapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir. In der Literatur gibt es meist nur Fallberichte über die Dosierung und den Verlauf der Therapie bei VLBWI. Aufgrund einer anderen Pharmakokinetik bei VLBWI ist möglicherweise eine Gabe auf mehrere Dosen täglich verteilt notwendig. Weiterhin ist zur Überwachung der richtigen Dosierung eine Kontrolle des Medikamentenspiegels sinnvoll ⁶⁸.

1.3.2 Prävention

Als Primärprävention ist vor allem die Aufklärung von Schwangeren bzw. Frauen in gebärfähigem Alter sinnvoll, um eine maternale Infektion durch entsprechende Hygienemaßnahmen während der Schwangerschaft zu vermeiden. Im Gegensatz zu vielen weiteren Infektionserkrankungen ist die CMV-Infektion weltweit in der Bevölkerung ein eher unbekanntes Thema. Zu den Hygienemaßnahmen gehören primär Regeln, um den direkten Kontakt mit Speichel und Urin von Kleinkindern zu vermeiden bzw. sich nach Kontakt die Hände gründlich mit Seife zu waschen. Durch Aufklärung von Frauen über die mögliche Virusinfektion, deren Folgen und präventive Maßnahmen kann die Serokonversion mit Folge der Primärinfektion während einer Schwangerschaft gesenkt werden ⁶⁹. Es ist unklar, ob diese Hygienemaßnahmen ebenfalls nicht-primäre Infektionen reduzieren können ⁵².

Bei nachgewiesener Primärinfektion einer Schwangeren im ersten Trimester wird von der Expertengruppe der Europäischen Initiative für konnatale CMV-Infektionen aktuell die orale Gabe von Valaciclovir empfohlen, da sich dadurch das Risiko einer vertikalen Transmission auf den Fötus verringert. Ist ein Fötus bereits infiziert, scheint sich durch eine frühzeitige Einnahme während der

Schwangerschaft die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass das Kind bei Geburt asymptomatisch ist ^{52,70}. Ein Impfstoff ist bisher nicht zugelassen. Um eine konnatale Transmission zu verhindern scheint vorrangig das Glycoprotein B (gB) als Zielprotein eines Impfstoffes relevant zu sein ⁷¹. So befinden sich aktuell mehrere verschiedene Impfstoffe in präklinischen bzw. klinischen Studien. ^{72,73}. Ein generelles Screening von Schwangeren ist laut einer Meta-Analyse von mehreren Leitlinien und Konsensus Empfehlungen nicht vorgesehen. Frauen, welche im privaten oder beruflichen Kontext mit Kleinkindern Kontakt haben, wird in der Mehrheit eine CMV-Serologie während der Schwangerschaft empfohlen ⁷⁴.

1.3.3 Follow-up

Das Follow-up nach der gesicherten Diagnose einer konnatalen CMV-Infektion während des ersten Trimesters erfolgt bei Kindern, die aufgrund ihrer milden oder fehlenden Symptomatik keine medikamentöse Therapie erhalten haben, vor allem im Bereich der Audiometrie. So soll ein möglicher beginnender Hörverlust so früh wie möglich erkannt werden. Die Untersuchungen werden bis zum 6. Lebensjahr regelmäßig durchgeführt. Weiterhin wird die körperliche und geistige Entwicklung des Kindes regelmäßig untersucht. Hat eine Infektion gesichert erst während des 2. oder 3. Trimesters stattgefunden und sind die Kinder asymptomatisch, sind generell empfohlene pädiatrische Vorsorgeuntersuchungen ausreichend.

Symptomatische Kinder, die Ganciclovir oder Valganciclovir erhalten, werden schon während der Einnahme der Medikation engmaschig beobachtet. Auch bei ihnen finden außerdem audiometrische Untersuchungen zum 6. Lebensjahr statt, sowie ophthalmologische Untersuchungen bis zum 5. Lebensjahr (wenn bei Geburt eine Retinitis bestand) und die Kontrolle der neurologischen Entwicklung nach Abschluss des 1. Lebensjahres ^{52,75}.

1.4 Fragestellung und Zielsetzung der Dissertation

Nicht alle Neugeborenen mit einer konnatalen CMV-Infektion zeigen schwere klinische Symptome. Ein generelles postnatales Screening auf CMV-Viren könnte die schwerwiegenden Folgen einer unentdeckten konnatalen Cytomegalievirus-Erkrankung verhindern. Die vorliegende Dissertation untersucht ein bisher noch nicht verwendetes Probenmaterial (tiefgefrorenes Nabelschnurgewebe) zur

retrospektiven Diagnostik einer konnatalen CMV-Infektion mittels rt-PCR. Das tiefgefrorene Nabelschnurgewebe von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g sowie klinische Daten zu dieser Studienpopulation wurden deutschlandweit im Rahmen des German Neonatal Networks (GNN) gesammelt.

Folgende Fragestellungen werden untersucht:

- 1) Haben die Pädiater und Pädiaterinnen der an der GNN-Studie teilnehmenden Kliniken alle konnatal mit CMV infizierten VLBWI klinisch diagnostiziert und therapiert? Ist ein allgemeines Screening von Frühbeziehungsweisen Neugeborenen notwendig?
- 2) Ist tiefgefrorenes Nabelschnurgewebe ein geeignetes Material zur Diagnostik?
- 3) Zeigen sich Unterschiede zwischen VLBWI, welche postnatal eine antivirale Therapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir erhalten hatten und VLBWI, die keine solche Therapie erhalten hatten?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign des GNN

Die verwendeten Daten und Nabelschnurproben stammen aus dem „German Neonatal Network (GNN) – Deutsches Frühgeborenen Netzwerk“, einer multizentrischen prospektiven Kohortenstudie, welche seit dem 01.01.2009 Frühgeborene aus mittlerweile 77 Kliniken/neonatologischen Abteilungen Deutschlands in seine Studie einschließt, wenn das Gestationsalter $\leq 36+6$ Schwangerschaftswochen und das Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$ liegen. Sind diese Kriterien erfüllt, werden die Eltern bzw. der gesetzliche Vormund von einem Arzt der entsprechenden Klinik mündlich und schriftlich aufgeklärt. Mittels ihrer Unterschrift auf dem Einverständnismbogen (siehe Anhang) geben sie die Erlaubnis, dass Daten ihres Kindes von dem GNN gespeichert und gegebenenfalls Schleimhautabstriche der Mutter und des Kindes entnommen sowie direkt nach der Geburt Nabelschnur bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingefroren und für weitere Untersuchungen verwendet werden können. Weiterhin füllen die lokalen Ärzte drei standardisierte Fragebögen (siehe Anhang) über die klinischen Daten des stationären Aufenthaltes des Frühgeborenen und der Mutter aus.

Der erste Fragebogen mit den klinischen Basisdaten wird zuerst zusammen mit den Schleimhautabstrichen und dem Einverständnismbogen zur Studienzentrale nach Lübeck geschickt. Dort werden die persönlichen Daten in einer ersten Datenbank gespeichert und durch das Labor Kind und Mutter mit jeweils einer fortlaufenden Nummer versehen. Diese ist in einer zweiten pseudonymisierten Datenbank, in welche alle klinischen Daten eingegeben werden, der einzige Bezug zu den persönlichen Daten der ersten Datenbank. Schließlich werden im Labor die DNA-Proben von Mutter und Kind aus den Schleimhautabstrichen isoliert und tiefgefroren für Untersuchungen gelagert. Die von der Geburtsklinik tiefgefrorenen Nabelschnurproben werden ebenfalls mit Trockeneis gekühlt nach Lübeck geschickt oder von Mitarbeitern der Studienzentrale abgeholt.

Der zweite und dritte Fragebogen werden erst nach Entlassung des Kindes mit Informationen über stattgefundenen Diagnosen, Therapien und Endpunkte ausgefüllt und dann an die Studienzentrale in Lübeck geschickt. Alle Daten dieser Dokumentationsbögen werden zweimal nach Vollständigkeit und Richtigkeit kontrolliert und jährlich an den jeweiligen Kliniken durch Mitarbeiter der Studienzentrale mit den Patientenakten der Kliniken abgeglichen (Monitoring). Erst

dann werden sie endgültig in die pseudonymisierte Datenbank exportiert. Die Studie wurde von der Ethikkommission in Lübeck und allen Ethikkommissionen der teilnehmenden Kliniken befürwortet (Aktenzeichen 08-022 der Ethikkommission Lübeck, Datum der Genehmigung: 03.12.2010) ⁷⁶.

2.2 Verwendetes Studienkollektiv

Für die statistische Auswertung wurden alle Patienten und Patientinnen des GNN eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.2009 und 31.12.2014 geboren und aus dem stationären Aufenthalt von den zu diesem Zeitpunkt 53 teilnehmenden Kliniken entlassen wurden.

Gegenübergestellt wurden bei der Auswertung die Daten von den Patienten und Patientinnen, die postnatal eine Therapie mit Vanganciclovir oder Ganciclovir erhalten haben, mit denen ohne diese Behandlung gegen eine symptomatische CMV-Infektion. Da eine solche antivirale Therapie dann begonnen wird, wenn ein klinischer Nachweis von CMV vorliegt, wurde für die Interpretation der Ergebnisse davon ausgegangen, dass diese Kinder entweder konnatal, perinatal oder postnatal mit CMV infiziert waren und eine entsprechende Symptomatik gezeigt hatten. Die Angabe, ob zum Zeitpunkt der Therapie serologische Nachweise einer Infektion vorlagen, fehlt.

2.2.1 Auswahl der Kohorte des Screenings auf eine konnatale CMV-Infektion

Um mittels einer rt-PCR zu überprüfen, ob und wie viele Patienten und Patientinnen aus dem zuvor dargestellten Kollektiv mit einer konnatalen CMV-Infektion infiziert worden sind, wurde die DNA aller Patienten und Patientinnen überprüft, bei denen Nabelschnur als Probe von den Eltern für die Studie freigestellt wurde und deren DNA im Labor in Lübeck bereits isoliert wurde. Da dies zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht bei allen vorhandenen Nabelschnurproben des gesamten Studienkollektivs der Fall war, wurden nur die bisher schon isolierten DNAs auf CMV-DNA untersucht und alle weiteren Patienten und Patientinnen des Kollektivs, die während ihres unmittelbar postnatalen Krankenhausaufenthaltes Valganciclovir oder Ganciclovir erhalten hatten.

2.2.2 Definitionen von Einflussfaktoren, therapeutischen Daten und Endpunkten

Die Angaben zu Einflussfaktoren, therapeutischen Daten oder Endpunkten beziehen sich auf den Zeitraum des ersten stationären Aufenthaltes nach Geburt. Alle unten angegebenen Definitionen beziehen sich auf die Fragebögen des GNN. Alle nominal und ordinal skalierten Faktoren konnten mittels Multiple-choice angegeben werden. Die metrisch skalierten Faktoren mussten manuell eingetragen werden.

Geschlecht – nominal skaliert, dichotom

Geburtsgewicht – metrisch skaliert

Gestationsalter / postmenstruelles Alter – Berechnung durch pränatale Sonographie, metrisch skaliert

small for gestational age (SGA) – Geburtsgewicht < 10. Perzentile in Bezug auf das Gestationsalter, nach den Perzentilen nach Voigt⁷⁷, als möglicher Hinweis auf eine intrauterine Infektion; nominal skaliert, dichotom

Mehrlingsgeburt – nominal skaliert, dichotom

Herkunft der Mutter – Unterscheidung, ob die Mutter des Kindes aus Deutschland, dem übrigen Europa einschließlich Russland, dem Nahen Osten einschließlich Türkei, Asien, Afrika stammt oder sonstiger Herkunft ist; nominal skaliert, polytom

Alter der Mutter – metrisch skaliert

Antibiotika-Gabe – Ampicillin/Amoxicillin, Cefotaxim, Erythromycin, Gentamicin, Metronidazol, Mezlocillin, Tobramycin, Vancomycin; nominal skaliert, dichotom (Antibiotikagabe, ja oder nein)

Mero- / Imipenem – Reserveantibiotika zum Einsatz bei schweren Infektionen mit resistenten Erregern, gehören zu den Beta-Laktam-Antibiotika und haben ein breites Wirkspektrum⁷⁸; nominal skaliert, dichotom

Katecholamine – Dopamin, Dobutamin, Noradrenalin, Adrenalin; nominal skaliert, dichotom (Katecholamingabe, ja oder nein)

tracheale Beatmung – nominal skaliert, dichotom

Surfactant – nominal skaliert, dichotom

Anzahl Erythrozytenkonzentrate – metrisch skaliert

Anzahl Fresh Frozen Plasma – metrisch skaliert

Anzahl Thrombozytenkonzentrate – metrisch skaliert

Steroidhormone – Dexamethason, Hydrocortison; nominal skaliert, dichotom (Gabe von Steroidhormonen, ja oder nein)

Sepsis (klinisch) – ohne Nachweis eines Erregers in der Blutkultur; nominal skaliert, dichotom

Sepsis mit Erregernachweis – klinische Sepsis mit Nachweis des auslösenden Erregers in der Blutkultur; nominal skaliert, dichotom

Hirnblutung / intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) – Diagnose nach der Papile-Klassifikation mittels Sonographie oder CT und Einteilung in die Grade I – IV. Grad I beschreibt eine subependymale Blutung, Grad II eine intraventrikuläre Blutung ohne Erweiterung der Liquorventrikel, Grad III eine intraventrikuläre Blutung mit Erweiterung der Liquorventrikel und Grad IV eine intraventrikuläre Blutung mit parenchymaler Blutung ⁷⁹; ordinal skaliert, polytom

periventrikuläre Leukomalazie (PVL) – Nekrose der weißen Hirnsubstanz lateral der Seitenventrikel mit folgender zystischer Degeneration, Diagnose mittels Sonographie; nominal skaliert, dichotom

bronchopulmonare Dysplasie (BPD) – Diagnose bei Bedarf von substituiertem Sauerstoff in und nach der 36. Woche post menstruationem oder Beatmung (invasive Beatmung, CPAP-Beatmung, Highflow); nominal skaliert, dichotom

schwere Komplikation – beinhaltet die IVH-Grade III und IV, Nachweis einer PVL, Durchführung einer Operation aufgrund einer nekrotisierenden Kolitis, Frühgeborenen-Retinopathie (Retinopathy of prematurity – ROP) oder fokaler intestinaler Perforation oder Tod; nominal skaliert, dichotom

pathologisches Hörscreening – pathologisches Ergebnis/Messung bei TEOAEs, DPOAEs oder AABRs; nominal skaliert, dichotom

Tod – Tod nach Aufnahme auf einer neonatalen Intensivstation innerhalb des postnatalen stationären Aufenthaltes; nominal skaliert, dichotom

2.3 Material

2.3.1 Geräte

7900HT Fast Real-Time PCR System	Applied Biosystems
8-Kanal-Pipette „Xplorer“	Eppendorf
Einkanalpipetten "Reference"	Eppendorf
Multipipette „Stream“	Eppendorf
Plattformschüttler „Titramax 100 T“	Heidolph
Vortexmischer „Genius 3“	IKA
Zentrifuge „Rotanta 46 RSC“	Hettich
Zentrifuge „Sigma 4-16“	Sigma

2.3.2 Verbrauchsmaterial

Klebefolien „MicroAmp – Optical Adhesive Film PCR Compatible, DNA/RNA/RNase Free"	Thermo Fisher Scientific
Mikrotiterplatten	
Röhre 5ml	Sarstedt

2.3.3 Reagenzien

TaqMan® Universal Master Mix II	Applied Biosystems
CMV-Sonde; TAMRA PROBE	Applied Biosystems
CMV-Primer forward; Sequence Detection Primer	Applied Biosystems
CMV-Primer reverse; Sequence Detection Primer	Applied Biosystems
CRP-Sonde; TAMRA PROBE	Applied Biosystems
CRP-Primer forward; Sequence Detection Primer	Applied Biosystems
CRP-Primer reverse; Sequence Detection Primer	Applied Biosystems
CMV-Standard; Human Cytomegalovirus (AD169 strain) Quantitated Viral DNA PCR control	tebu-bio

2.4 Screening auf eine konnatale CMV-Infektion mittels rt-PCR

2.4.1 Polymerasekettenreaktion und rt-PCR

Die Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction – PCR) kann unter anderem als Detektionsverfahren von spezifischen DNA-Abschnitten verwendet werden. Hierfür gibt man nach Denaturierung der DNA in Einzelstränge Primer hinzu. Diese Oligonukleotide haben die konkordante Struktur bzw. Nukleotidabfolge des ersten und letzten Stückes des Zielgenabschnittes, sodass sie sich an die Einzelstränge der DNA ansetzen können (Hybridisierung). Dies passiert bei einer geringeren Temperatur als die Denaturierung und somit der optimalen und spezifischen Arbeitstemperatur für die Primer. Nach diesem Schritt erfolgt mithilfe von DNA-Polymerasen die Vervollständigung des Zielgenes zu einem Doppelstrang (Elongation). Zusammen ergeben diese Reaktionsschritte einen Zyklus. Durch erneutes Erhitzen werden auch die neu entstandenen Doppelstränge denaturiert. Wieder setzen die spezifischen Primer an ihrer Zielstruktur an, das entsprechende Gen wird durch die Polymerasen vervollständigt. Exponentiell entstehen weitere Duplikaturen der Zielsequenz. Dieser Zyklus kann beliebig oft wiederholt werden, mindestens solange, bis das Zielprodukt weiter analysiert werden kann.⁸⁰ Die realtime-PCR (rt-PCR) ermöglicht die zeitnahe visuelle Ergebnisansicht des Fortschrittes der DNA-Amplifikationen. Dies kann zur absoluten oder relativen Quantifizierung verwendet werden und ist möglich durch fluoreszierende Marker (Oligonukleotidsonden), welche spezifisch an das Amplifikationsprodukt binden. Vor der Bindung an die Zielsequenz verhindert ein Quencher-Farbstoff an der Sonde,

dass messbare Fluoreszenz vom Reporter-Farbstoff abgegeben wird. Die Sonde bindet unterhalb einer Primerstelle. Während die DNA-Polymerase das Zielgen durch Elongation wieder vervollständigt, wird die Sonde durch die Polymerase gespalten. Damit hemmt der Quencher-Farbstoff nicht mehr die Fluoreszenz. Die Stärke der Fluoreszenz kann nun in Echtzeit gemessen werden, proportional zur erzeugten Menge des Amplifikationsproduktes. Je höher die zu messende Zielsequenz in der initialen Probe vorkommt, desto früher wird ein entsprechender Anstieg der Fluoreszenz gemessen ⁸¹.

2.4.2 Spezifisches Material der rt-PCR auf CMV

Zur Isolierung der humanen DNA aus dem konservierten Nabelschnurgewebe wurde das „Gentra Puregene Tissue Kit“ der Firma „QIAGEN“ verwendet und das Verfahren entsprechend des Protokolls des Herstellers durchgeführt. Als Untersuchungsverfahren auf eine konnatale CMV-Infektion wurde die rt-PCR des Zielgens (Glycoprotein B Region der CMV-DNA) der isolierten DNA genutzt, so wie Ziemann und Kollegen es in einem 2007 veröffentlichten Artikel über die Prävalenz von CMV-DNA bei Blutspendern beschrieben hatten. Die Kollegen hatten die DNA-Sequenzen der CMV-Primer und CMV-Sonde innerhalb der Glycoprotein B Region des CMV-Genoms ausgewählt und mit entsprechenden CMV-DNA-Sequenzen aus Gen-Datenbanken verglichen, um eine möglichst genaue Homologie zum CMV-Genom zu erreichen mit entsprechend hoher Sensitivität ⁸². In Tabelle 1 sind die Nukleotidabfolgen der CMV- und CRP-Sonden und -Primer aufgeführt.

Die isolierte DNA wurde bis zur Weiterverarbeitung bei -20°C gefroren in 96-Well-Mikrotiterplatten gelagert. Die Platten wurden zur weiteren Verwendung aufgetaut, jeweils 2 Minuten bei 2000 rpm zentrifugiert und schließlich wurde je 1 µl jeder DNA-Probe in ein Well einer 384-Well-Mikrotiterplatte pipettiert. Die besetzten 384-Well-Mikrotiterplatten wurden für mindestens 24 Stunden bei Zimmertemperatur getrocknet.

Tabelle 1: Eigenschaften der Sonden und Primer (Ziemann et al., 2007)

Name	Konzentration	Sequenz 5' – 3'	Schmelztemperatur
CMV-Sonde	100 pmol/μl (1:10 mit Aqua dest. verdünnt)	AAC ACC ACC AAG TAC CCC TAT CGC GTG	69 °C
CMV-Primer forward	10 nmol (gelöst in 1 ml Aqua dest.)	CCC TCA AGT ATG GAG ATG TGG TG	59°C
CMV-Primer reverse	10 nmol (gelöst in 1 ml Aqua dest.)	AGC GAA TAA GAT CCG TAC CCT G	58°C
CRP-Sonde	100 pmol/μl (1:10 mit Aqua dest. verdünnt)	TTT GGC CAG ACA GGT AAG GGC CAC C	70°C
CRP-Primer forward	10 nmol (gelöst in 1 ml Aqua dest.)	CCT GAC CAG CCT CTC TCA TGC	61°C
CRP-Primer reverse	10 nmol (gelöst in 1 ml Aqua dest.)	TGC AGT CTT AGA CCC CAC CC	59°C

Tabelle 2: Protokoll des PCR - Reaktionsansatzes

Reagenz	Volumen pro Probe in μl
TaqMan® Universal Master Mix II	8
CMV-Sonde	0,5
CMV-Primer forward	0,5
CMV-Primer reverse	0,5
CRP-Sonde	0,3
CRP-Primer forward	0,1
CRP-Primer reverse	0,1
Gesamtvolumen	10

Jeweils 10 μl des Reaktionsansatzes wurde zur schon vorgegebenen DNA in die 384-Well-Mikrotiterplatte pipettiert. Auch in Wells der Platte ohne enthaltene DNA-Proben wurde dabei jeweils 10 μl des Reaktionsansatzes gegeben und anschließend verschieden verdünnte CMV-Standards. Die Verdünnung derer fand zum Ausschluss einer Kontamination der DNA-Proben in einem anderen Raum statt. Dabei wurde der CMV-Standard (2×10^4 geq/μl) zuerst 1:20, dann in drei weiteren Schritten jeweils 1:10 mit Aquadest verdünnt. In ein Well wurden 0,5 μl des

unverdünnten CMV-Standards pipettiert, weiterhin jeweils 1 µl jedes verdünnten CMV-Standards in ein weiteres Well.

$$2 \times 10^4 \text{ geq}/\mu\text{l} \xrightarrow{1:20} 1000 \text{ geq}/\mu\text{l} \xrightarrow{1:10} 100 \text{ geq}/\mu\text{l} \xrightarrow{1:10} 10 \text{ geq}/\mu\text{l} \xrightarrow{1:10} 1 \text{ geq}/\mu\text{l}$$

Ein Well, welches nur den Reaktionsansatz enthielt, wurde als Negativkontrolle der rt-PCR ohne jegliche zu messende Probe belassen. Als Positivkontrolle diente in jeder Probe die Verwendung von CRP-Primern und einer CRP-Sonde, da die entsprechende DNA-Sequenz des C-reaktiven Proteins in jeder menschlichen DNA vorkommt und somit bei durchgeführter Messung eine Amplifizierung der DNA-Sequenz aufzeigen sollte.

Die durch die rt-PCR ermittelten Werte des CMV-Standards wurden als Vergleichswert verwendet, um detektieren zu können, ob in der Nabelschnur-DNA der VLBWI DNA von CMV vorhanden ist und somit eine konnatale Infektion vorliegt.

Die Auswertung erfolgte über den Vergleich des threshold cycle (C_T -Wert). Dieser Wert gibt an, bei welchem wiederholten Zyklus die Fluoreszenzsignal-Intensität ΔR_n der fluoreszierenden Sonde von den amplifizierten PCR-Produkten einer DNA-Probe die Baseline signifikant übersteigt, also die Amplifikationskurve exponentiell ansteigt. Je niedriger der C_T -Wert, desto weniger PCR-Zyklen waren nötig, um den Schwellenwert (threshold) zu erreichen, was auf eine höhere Anfangskonzentration der CMV-DNA schließen lässt. So wurde von uns festgelegt, dass eine DNA-Probe als CMV-positiv gilt, wenn die Amplifikationskurve einen niedrigeren C_T -Wert hat als der CMV-Standard mit 10 geq/µl. Es handelt sich bei uns um eine rein qualitative Auswertung.

Die rt-PCR wurde mit dem 7900HT Fast Real-Time PCR System der Firma Applied Biosystems durchgeführt. Folgende Einstellungen wurden verwendet: 10 Minuten bei 95°C, gefolgt von 40 Zyklen mit jeweils 15 Sekunden bei 95°C und 1 Minute bei 60°C.

Die Auswertung der Messungen erfolgte mit der SDS v2.4 Software.

2.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Analyse der Daten wurde die SPSS-Software 22.0 und 25.0 (IBM SPSS Statistics für Windows, Version 22.0. und Version 25.0 München, Deutschland) verwendet. Zur Beschreibung von kontinuierlichen Variablen wurden

Mittelwert und Standardabweichung berechnet sowie der T-Test angewandt. Davon ausgenommen sind die Variablen „Gestationsalter“, „Geburtsgewicht“, „Alter der Mutter“, „Anzahl Erythrozytenkonzentrate“, „Anzahl Fresh Frozen Plasma“ und „Anzahl Thrombozytenkonzentrate“, für welche als Rangsummentest der Mann-Whitney-U-Test angewandt wurde. Für kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat Test nach Pearson angewandt. Alle in dieser Arbeit genannten p-Werte sind zweiseitig. Ein Signifikanzniveau mit einem p-Wert kleiner 0,05 wurde als signifikantes Ergebnis interpretiert. Da nicht zu allen Variablen Daten des gesamten Studienkollektives vorlagen, wird in den Tabellen, welche die Ergebnisse der statistischen Auswertung angeben, zu jeder kategorialen Variablen die Anzahl der jeweils vorhandenen Daten angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Daten der Kohorte mit Screening auf eine CMV-Therapie

Insgesamt wurden die Daten von 10217 Kindern ausgewertet, welche als Teilnehmer des GNN zwischen dem 01.01.2009 und 31.12.2014 geboren und aus dem ersten stationären Aufenthalt entlassen wurden und unterschieden zwischen VLBWI, welche während ihres postnatalen stationären Aufenthaltes eine antivirale Therapie in Form von Ganciclovir oder Valganciclovir erhalten hatten (n = 34; 0,33%) und jenen, die keine solche medikamentöse Therapie erhalten hatten (n = 10183; 99,67%).

3.1.1 Klinische Daten bei Geburt

Tabelle 3 zeigt die Unterschiede der Basisdaten zwischen den antiviral therapierten Frühgeborenen und nicht therapierten Frühgeborenen. Exponierte Frühgeborene waren signifikant häufiger klein für ihr Gestationsalter (SGA <10. Perzentile 38,2% vs. 18,4% der nicht exponierten Frühgeborenen; p = 0,003 / SGA <3. Perzentile 20,6% vs. 6,9%; p = 0,002). Bezüglich der Herkunft der Mutter zeigten sich keine Unterschiede. Antiviral therapierte Frühgeborene hatten ein signifikant geringeres Gestationsalter als nicht antiviral behandelte Frühgeborene (Mittelwert 26,8 SSW \pm 2,6 SSW Standardabweichung vs. 28,7 SSW \pm 2,7 SSW Standardabweichung; p < 0,001).

Tabelle 3: Basisdaten des Studienkollektivs der statistischen Auswertung

	Therapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir		p-Wert
	nein (n=10183)	ja (n=34)	
Geschlecht weiblich [n (%)]	4987 (49)	15 (44,1)	0,570
Gestationsalter [SSW]*	28,7 ± 2,7	26,8 ± 2,6	<0,001
Geburtsgewicht [g]*	1063 ± 305	769 ± 308	<0,001
SGA <10. Perzentile [n (%)]	1872 (18,4)	13 (38,2)	0,003
SGA <3. Perzentile [n (%)]	699 (6,9)	7 (20,6)	0,002
Anteil Mehrlinge [n (%)]	3511 (34,6)	7 (20,6)	0,087
Herkunft Mutter [n (%)]			0,390
Deutschland	7477 (74,5)	21 (63,6)	
übriges Europa - inkl. Russland	1063 (10,6)	3 (9,1)	
Nahe Osten - inkl. Türkei	771 (7,7)	5 (15,2)	
Asien	179 (1,8)	1 (3)	
Afrika	443 (4,4)	3 (9,1)	
Sonstige	102 (1)	0 (0)	
Alter Mutter [Jahre]*	31 ± 6	30 ± 5	0,824

* Mittelwert ± Standardabweichung

Die p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test oder Chi-Quadrat-Test berechnet.
SGA: small for gestational age; SSW: Schwangerschaftswoche

3.1.2 Behandlung während des stationären Aufenthaltes

Insgesamt lässt sich sagen, dass die mit Ganciclovir oder Valganciclovir therapierten Frühgeborenen bezüglich der von uns betrachteten klinischen Daten wie tracheale Beatmung, Gabe von Surfactant, Katecholaminen, Blutprodukten oder Steroidhormonen häufiger behandelt werden mussten. So erhielten 44,1% (n = 15) der therapierten Kinder Katecholamine vs. 17,9% (n = 1807) der nicht therapierten (p < 0,001). Die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate betrug unter therapierten Kindern pro Patienten im Mittel 5,21 ± 4, während nicht therapierte Kinder im Mittel 1,42 ± 2,65 Erythrozytenkonzentrate erhielten (p < 0,001).

Die Gabe von Antibiotika betrug bei therapierten Frühgeborenen 93,8% (n = 30), bei nicht therapierten Frühgeborenen einen ebenfalls hohen Anteil von 82,9% (n = 8403). Unterteilt auf verschiedene Subgruppen des Gestationsalter zeigt sich der Trend zur häufigeren antibiotischen Therapie bei jüngerem Gestationsalter.

Therapierte Frühgeborene wurden signifikant öfter mit einem Reserveantibiotikum wie Meropenem oder Imipenem behandelt (67,6% vs. 20,2%; $p < 0,001$).

In der Gruppe der nicht therapierten Frühgeborenen mit einer Fallzahl von insgesamt 10183 Kindern lässt sich in Zusammenschau der klinischen Daten sagen, dass sich alle therapeutischen Maßnahmen bei unreifen Kindern häufiger eingesetzt wurden. In Tabelle 4 zeigt sich die Unterscheidung in vier Subgruppen des Gestationsalters: <24+0 SSW; 24+0 bis 26+6 SSW; 27+0 bis 28+6 SSW und 29+0 bis 36+6 SSW. Je niedriger das Gestationsalter der nicht therapierten Kindern, desto häufiger wurde die entsprechende therapeutische Maßnahme angewandt. Nur bei der Anzahl der gegebenen Thrombozytenkonzentrate wird dieser Trend in unserer Studie nicht bestätigt, nicht therapierte Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29+0 bis 36+6 SSW erhielten als Mittelwert $0,9 \pm 0,71$ Thrombozytenkonzentrate, in den Subgruppen 24+0 bis 26+6 SSW und 27+0 bis 28+6 SSW waren es weniger (Mittelwert $0,6 \pm 2,27$ sowie $0,2 \pm 1,68$; siehe Tab. 4).

Tabelle 4: Daten zur Behandlung des Studienkollektivs der statistischen Auswertung

	Antibiotika [n (%)]	Meropenem/ Imipenem [n (%)]	Katecholamine [n (%)]	tracheale Beatmung [n (%)]	Surfactant [n (%)]	Anzahl EK* [n (%)]	Anzahl FFP* [n (%)]	Anzahl TK* [n (%)]	Steroidhormone [n (%)]
Keine Therapie	8403 (82,9)	2059 (20,2)	1807 (17,9)	4869 (48)	5938 (58,4)	1,42 ± 2,65	0,38 ± 3,34	0,28 ± 1,61	1372 (13,5)
Therapie	30 (93,8)	23 (67,6)	15 (44,1)	26 (76,5)	30 (88,2)	5,21 ± 4	0,91 ± 1,55	2,12 ± 4,46	12 (35,3)
p – Wert	0,102	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Keine Therapie									
GA <24+0	334 (98,2)	209 (61,3)	170 (50,3)	327 (95,9)	316 (92,7)	5,49 ± 4,05	1,13 ± 2,76	1,21 ± 3,04	179 (52,5)
GA 24+0 - 26+6	2341 (98,7)	971 (40,7)	841 (35,7)	2003 (84,3)	2144 (90,1)	3,24 ± 3,3	0,85 ± 6,4	0,6 ± 2,27	709 (29,7)
GA 27+0 - 28+6	2369 (93,9)	509 (20,1)	441 (17,6)	1346 (53,5)	1869 (73,9)	1,13 ± 2,17	0,32 ± 1,53	0,2 ± 1,68	297 (11,7)
GA 29+0 - 36+6	3354 (68,5)	367 (7,5)	351 (7,2)	1189 (24,3)	1605 (32,7)	0,32 ± 1,12	0,11 ± 0,8	0,9 ± 0,71	186 (3,8)
Therapie									
GA <24+0	4 (100)	3 (7,5)	2 (50)	4 (100)	4 (100)	11 ± 4	0,5 ± 0,58	1,75 ± 1,5	2 (50)
GA 24+0 - 26+6	17 (100)	15 (88,2)	11 (64,7)	16 (94,1)	17 (100)	5,94 ± 3,25	1 ± 1,32	2,38 ± 4,19	9 (52,9)
GA 27+0 - 28+6	1 (100)	0 (0)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2,5 ± 0,71	0,5 ± 0,71	0 ± 0	0 (0)
GA 29+0 - 36+6	8 (80)	5 (45,5)	0 (0)	4 (36,4)	7 (63,6)	2,45 ± 2,62	1 ± 2,35	2,27 ± 5,95	1 (9,1)

* Mittelwert ± Standardabweichung
Die p-Werte wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder Mann-Whitney-U-Test berechnet.
EK: Erythrozytenkonzentrat; FFP: Fresh Frozen Plasma; GA: Gestationsalter; TK: Thrombozytenkonzentrat

3.1.3 Erkrankungen und Komplikationen

Die Daten, welche in Tabelle 5 beschrieben werden, beziehen sich auf das Outcome von Frühgeborenen, welche mit Ganciclovir oder Valganciclovir behandelt wurden, vs. Frühgeborene, welche keine Therapie mit den genannten Wirkstoffen erhielten.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei dem Hörscreening, welches bei 32,3% (n = 10) der therapierten Frühgeborenen auffällig war im Vergleich zu 10,1% (n = 860) der nicht therapierten Frühgeborenen ($p < 0,001$; siehe Tab. 5). Auch eine rein klinische Sepsis oder Sepsis mit Erregernachweis fand sich häufiger bei therapierten Frühgeborenen. Ebenso erfolgte der Nachweis einer Hirnblutung häufiger bei therapierten Frühgeborenen (32,4%; n = 11 vs. 16,5%; n = 1682; $p = 0,013$). Eine IVH Grad III und IV zeigte sich unter den detektierten Hirnblutungen von therapierten Frühgeborenen öfter. Ferner wurde eine schwere Komplikation bei exponierten Frühgeborenen signifikant häufiger vorgefunden als bei nicht exponierten Frühgeborenen (52,9%; n = 18 vs. 13,6%; n = 1383; $p < 0,001$). Die Mortalität während des stationären Aufenthaltes war in keiner der beiden Gruppen erhöht (siehe Tab. 5).

Weiterhin findet sich in Tabelle 5 eine Aufteilung der Gruppe in Subgruppen nach Gestationsalter gestaffelt: <24+0 SSW; 24+0 bis 26+6 SSW; 27+0 bis 28+6 SSW und 29+0 bis 36+6 SSW. Betrachtet man hier die Subgruppen der nicht therapierten Frühgeborenen, sieht man, dass die Häufigkeit des Auftretens von Pathologien abhängig vom Gestationsalter ist. Je jünger das Gestationsalter, desto häufiger sind die Kinder vom entsprechenden Endpunkt betroffen.

Die BPD-Rate bei Frühgeborenen mit Ganciclovir- oder Valganciclovir-Therapie war deutlich erhöht. Diese Erhöhung ließ sich in allen Gestationsalter-Subgruppen beobachten (siehe Tab. 5).

Tabelle 5: Daten zu den Endpunkten des Studienkollektivs der statistischen Auswertung

	Hörscreening auffällig [n (%)]	Sepsis (klinisch) [n (%)]	Sepsis (Erregernachweis) [n (%)]	Hirnblutung [n (%)]	IVH-Grad I [n (%)]	IVH- Grad II [n (%)]	IVH- Grad III [n (%)]	IVH- Grad IV [n (%)]	PVL [n (%)]	BPD [n (%)]	schwere Komplikation [n (%)]	Tod (stationär) [n (%)]
keine Therapie	860 (10,1)	2965 (29,1)	1212 (12)	1682 (16,5)	680 (6,7)	404 (4)	275 (2,7)	308 (3)	306 (3)	1253 (12,7)	1383 (13,6)	365 (3,9)
Therapie	10 (32,3)	23 (67,6)	8 (23,5)	11 (32,4)	2 (6,1)	1 (3)	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (5,9)	15 (44,1)	18 (52,9)	3 (8,8)
p - Wert	<0,001	<0,001	0,039	0,013					0,392	<0,001	<0,001	0,102
keine Therapie												
GA <24+0	58 (23,4)	105 (69,2)	101 (29,7)	151 (44,8)	34 (10,1)	36 (10,7)	40 (11,9)	41 (12,2)	16 (4,8)	129 (45,6)	199 (58,5)	62 (18,2)
GA 24+0 - 26+6	271 (14,3)	1197 (50,3)	514 (21,7)	717 (30,1)	217 (9,1)	186 (7,8)	147 (6,2)	162 (6,8)	140 (5,9)	676 (30,3)	724 (30,5)	199 (8,4)
GA 27+0 - 28+6	226 (10,7)	767 (30,3)	289 (11,5)	475 (18,8)	207 (8,2)	125 (5)	61 (2,4)	78 (3,1)	85 (3,4)	277 (11,2)	281 (11,1)	62 (2,5)
GA 29+0 - 36+6	305 (7,2)	762 (15,5)	305 (6,3)	335 (6,8)	222 (4,5)	55 (1,1)	25 (0,5)	27 (0,6)	65 (1,3)	171 (3,5)	176 (3,6)	41 (0,8)
Therapie												
GA <24+0	1 (33,3)	4 (100)	2 (50)	2 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	3 (75)	3 (75)	1 (25)
GA 24+0 - 26+6	5 (31,3)	11 (64,7)	5 (29,4)	7 (41,2)	1 (5,9)	1 (5,9)	3 (17,6)	2 (11,8)	1 (5,9)	10 (68,8)	12 (70,6)	1 (5,9)
GA 27+0 - 28+6	0 (0)	2 (100)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
GA 29+0 - 36+6	4 (40)	6 (54,5)	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	2 (18,2)	2 (18,2)	1 (9,1)

Die p-Werte wurden mittels Chi-Quadrat-Test berechnet.

BPD: bronchopulmonale Dysplasie; FIP: fokal intestinale Perforation; IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie; PVL: periventrikuläre Leukomalazie

3.2 Konnatale CMV-Infektion mit Erregernachweis aus dem Nabelschnurgewebe

Es wurden Nabelschnurgewebeproben von 3358 Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht mittels einer CMV-DNA-spezifischen rt-PCR untersucht. 35 Datensätze wurden für die weitere Auswertung ausgeschlossen, da die Kontrolluntersuchung, welche mittels einer rt-PCR auf CRP durchgeführt wurde, bei diesen Proben negativ war. Somit konnten die Ergebnisse der entsprechenden Untersuchung auf den CMV-Genabschnitt nicht verwendet werden. Insgesamt konnten 3323 Datensätze der Untersuchung von Nabelschnurgewebeproben zur Auswertung verwendet werden. 22 dieser 3323 Kinder (0,66%; siehe Tab. 6) erhielten während ihres stationären Aufenthaltes nach Geburt eine antivirale Therapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir. Vier der Kinder dieser Subkohorte wiesen ein positives Ergebnis der rt-PCR der Nabelschnurgewebeproben auf (18,18%). Unter den 3301 Kindern, welche weder Ganciclovir noch Valganciclovir erhalten hatten, konnte keine CMV-DNA in den Nabelschnurgewebeproben nachgewiesen werden, so dass die Subgruppe mit $n = 0$ in den folgenden Tabellen 7 bis 9 nicht angegeben wird.

Die gesamte Prävalenz von konnataler CMV betrug in dieser Kohorte 0,12% (siehe Tab. 6).

Tabelle 6: Detektionsrate

	keine Therapie	Therapie	gesamt
cCMV positiv	0	4	4
cCMV negativ	3301	18	3319
gesamt	3301	22	3323

cCMV: connatal cytomegalovirusinfection, konnatale Cytomegalievirusinfektion

3.2.1 Klinische Daten bei Geburt

Die Tabelle 7 gibt deskriptive Basisdaten der drei Subkohorten an. Es wird zum einen unterschieden zwischen Kindern, welche während ihres stationären Aufenthaltes nach Geburt antivirale Therapie in Form von Ganciclovir oder Valganciclovir erhielten und Kindern, welche diese Therapie nicht erhielten. Zum anderen ist das Ergebnis der rt-PCR Untersuchung auf CMV-DNA im

Nabelschnurgewebe eine unterscheidende Variable. Das Verhältnis zwischen den Geschlechtern ist bei beiden Gruppen ohne Nachweis von CMV-DNA ausgeglichen.

Die Mütter der vier Frühgeborenen, welche mittels rt-PCR positiv auf eine konnatale CMV-Infektion getestet wurden, kamen aus Deutschland. In den beiden anderen Gruppen kam jeweils ein Großteil der Mütter aus Deutschland. Nicht exponierte Frühgeborene wurden ca. zwei Wochen später geboren als exponierte und CMV-negative Frühgeborene (Mittelwert 28,6 SSW \pm 2,7 SSW Standardabweichung vs. 26,5 SSW \pm 2,3 SSW Standardabweichung; $p = 0,001$). Die Frühgeborenen mit einer nachgewiesenen konnatalen CMV-Infektion wogen bei Geburt im Mittel 1065 g \pm 123 g Standardabweichung. Die Kinder, welche postnatal antiviral therapiert wurden und bei denen keine konnatale CMV-Infektion nachgewiesen werden konnte, waren signifikant leichter als die Kinder, welche nach Geburt nicht antiviral behandelt wurden (Mittelwert 686g Geburtsgewicht \pm 270g Standardabweichung vs. 1048g \pm 304g Standardabweichung; $p < 0,001$). Unter den CMV-negativen Frühgeborenen waren die therapierten Frühgeborenen häufiger zu klein für ihr Gestationsalter, sowohl unter der 10. (55,6%; $n = 10$ vs. 17,8%; $n = 589$; $p < 0,001$) als auch unter der 3. Perzentile (33,3%; $n = 6$ vs. 6,4%; $n = 210$; $p < 0,001$). CMV-positive Frühgeborene wogen im Mittel 1065g \pm 123g (siehe Tab. 7).

Tabelle 7: Basisdaten der Kohorte mit Screening auf CMV

	keine Therapie		Therapie		p-Wert (¹ vs. ²)
	negativ ¹ (n = 3301)		negativ ² (n = 18)	positiv (n = 4)	
Geschlecht [n (%)]					0,627
weiblich	1620 (49,1)		9 (50)	1 (25)	
Gestationsalter [SSW]*	28,6 ± 2,7		26,5 ± 2,3	29,8 ± 1,0	0,001
Geburtsgewicht [g]*	1048 ± 304		686 ± 270	1065 ± 123	<0,001
SGA <10. Perzentile [n (%)]	589 (17,8)		10 (55,6)	1 (25)	<0,001
SGA <3. Perzentile [n (%)]	210 (6,4)		6 (33,3)	0 (0)	<0,001
Anteil Mehrlinge [n (%)]	1121 (34)		4 (22,2)	0 (0)	0,207
Herkunft Mutter [n (%)]					0,504
Deutschland	2417 (73,8)		11 (61,1)	4 (100)	
übriges Europa - inkl. Russland	332 (10,1)		1 (5,6)	0 (0)	
Nahe Osten - inkl. Türkei	337 (10,3)		3 (16,7)	0 (0)	
Asien	64 (2)		1 (5,6)	0 (0)	
Afrika	84 (2,6)		2 (11,1)	0 (0)	
Sonstige	40 (1,2)		0 (0)	0 (0)	
Alter Mutter [Jahre]*	31 ± 6		29 ± 5	32 ± 3	0,432

* Mittelwert ± Standardabweichung

Die p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test oder Chi-Quadrat-Test berechnet.

SGA: small for gestational age; SSW: Schwangerschaftswoche

3.2.2 Behandlung während des stationären Aufenthaltes

Eines der vier Kinder mit einer konnatalen CMV-Infektion wurde mit einem Reserveantibiotikum wie Meropenem oder Imipenem behandelt (25%). Die CMV-negativen Frühgeborenen, welche während ihres ersten stationären Aufenthaltes eine antivirale Therapie erhielten, erhielten zu 88,9% (n = 16) ein Reserveantibiotikum und somit signifikant häufiger als die 19% der nicht antiviral therapierten und ebenfalls CMV-negativen Frühgeborenen (n = 628; p < 0,001). Bezüglich der Anzahl der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und Thrombozytenkonzentraten zeigte sich unter den CMV-negativen, antiviral therapierten Frühgeborenen folgende Zahlen: In dieser Subgruppe wurden während des ersten stationären Aufenthaltes als Mittelwert 5,89 ± 3,22

Erythrozytenkonzentrate sowie $3,47 \pm 5,86$ Thrombozytenkonzentrate transfundiert. Im Vergleich mit den antiviral nicht therapierten und CMV-negativen Frühgeborenen sind diese Zahlen signifikant höher (Anzahl EK: $p < 0,001$; Anzahl TK: $p < 0,001$). CMV-positive Frühgeborene erhielten als Mittelwert $2,75 \pm 1,26$ Erythrozytenkonzentrate sowie $1 \pm 1,41$ Thrombozytenkonzentrat. Alle 18 Frühgeborenen, welche eine antivirale Therapie erhielten und negativ auf eine CMV-Infektion getestet wurden, erhielten Surfactant (100%). Die therapeutisch nicht mit Ganciclovir oder Valganciclovir exponierten Frühgeborenen und CMV-negativen Frühgeborenen erhielten zu 59,8% ($n = 1966$; $p = 0,002$) Surfactant. Zwei der vier positiv auf eine konnatale CMV-Infektion getesteten Frühgeborenen erhielten Surfactant.

Betrachtet man die Aufteilung in Subgruppen des Gestationsalters von $<24+0$ SSW; $24+0$ bis $26+6$ SSW; $27+0$ bis $28+6$ SSW und $29+0$ bis $36+6$ SSW, erkennt man unter den nicht antiviral therapierten und CMV-negativen Frühgeborenen einen höheren Bedarf an therapeutischen Maßnahmen, je geringer das Gestationsalter ist. Dies gilt für alle außer für die Anzahl von Transfusionen von Fresh Frozen Plasma. Drei der vier CMV-positiven Frühgeborenen wurden zwischen $29 + 0$ und $36 + 6$ SSW geboren, eines der vier Kinder kam zwischen $27 + 0$ und $28 + 6$ SSW auf die Welt. Diese Daten beziehen sich auf die Tabelle 8.

Tabelle 8: Daten zur Behandlung der Kohorte mit Screening auf CMV

	Antibiotika [n (%)]	Meropenem/ Imipenem [n (%)]	Katecholamine [n (%)]	tracheale Beatmung [n (%)]	Surfactant [n (%)]	Anzahl EK*	Anzahl FFP*	Anzahl TK*	Steroidhormone [n (%)]
negativ, keine Therapie ¹	2788 (84,8)	628 (19)	619 (18,9)	1626 (49,6)	1966 (59,8)	1,43 ± 2,6	0,46 ± 5,29	0,25 ± 1,37	375 (11,4)
negativ, Therapie ²	17 (100)	16 (88,9)	8 (44,4)	16 (88,9)	18 (100)	5,89 ± 3,22	1,35 ± 1,97	3,47 ± 5,86	10 (55,6)
positiv, Therapie	3 (75)	1 (25)	1 (25)	2 (50)	2 (50)	2,75 ± 1,26	0,25 ± 0,5	1 ± 1,41	0 (0)
p-Wert (1 vs. 2)	0,188	<0,001	0,022	0,004	0,002	<0,001	0,486	<0,001	<0,001
negativ, keine Therapie									
GA <24+0	108 (100)	67 (61,5)	46 (43,4)	108 (99,1)	99 (90,8)	5,6 ± 3,94	1,08 ± 2,37	0,97 ± 2,36	54 (49,5)
GA 24+0 - 26+6	819 (99,3)	315 (37,8)	310 (37,8)	711 (85,4)	735 (88,6)	3,21 ± 3,3	1,15 ± 10,42	0,57 ± 2,26	204 (24,5)
GA 27+0 - 28+6	805 (95)	147 (17,3)	154 (18,3)	457 (54,5)	624 (73,8)	1,23 ± 2,02	0,37 ± 1,65	0,2 ± 1,01	73 (8,6)
GA 29+0 - 36+6	1056 (70,1)	99 (6,6)	109 (7,3)	350 (23,3)	508 (33,8)	0,29 ± 1,04	0,09 ± 0,59	0,06 ± 0,42	44 (2,9)
negativ, Therapie									
GA <24+0	1 (100)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	9	0	3	1 (100)
GA 24+0 - 26+6	12 (100)	11 (91,7)	8 (66,7)	12 (100)	12 (100)	6,5 ± 3,06	1,17 ± 1,47	3,18 ± 4,83	8 (66,7)
GA 27+0 - 28+6	/	/	/	/	/	/	/	/	/
GA 29+0 - 36+6	4 (100)	4 (80)	0 (0)	3 (60)	5 (100)	3,8 ± 3,03	2,25 ± 3,3	4,2 ± 8,84	1 (20)
positiv, Therapie									
GA <24+0	/	/	/	/	/	/	/	/	/
GA 24+0 - 26+6	/	/	/	/	/	/	/	/	/
GA 27+0 - 28+6	1 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	3	1	0	0 (0)
GA 29+0 - 36+6	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0)	1 (33,3)	1 (33,3)	2,67 ± 1,53	0	1,33 ± 1,53	0 (0)

* Mittelwert ± Standardabweichung

Die p-Werte wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder Mann-Whitney-U-Test berechnet.

EK: Erythrozytenkonzentrat; FFP: Fresh Frozen Plasma; GA: Gestationsalter; TK: Thrombozytenkonzentrat

3.2.3 Erkrankungen und Komplikationen

Zwei von vier CMV-positiven Frühgeborenen wiesen ein auffälliges Hörscreening auf (50%). 29,4% der CMV-negativen und antiviral therapierten Frühgeborenen zeigten ebenfalls diese Pathologie (n = 5) im Vergleich zu 10,2% der CMV-negativen und antiviral nicht therapierten Frühgeborenen (n = 301; p = 0,001). Zeichen einer klinischen Sepsis zeigten 77,8% der CMV-negativen, antiviral therapierten Frühgeborenen (n = 14), ebenso 35,3% der CMV-negativen und nicht antiviral therapierten Frühgeborenen (n = 1165; p = 0,001; Tabelle 9). Eine Sepsis mit Erregernachweis wurde bei 27,8% der CMV-negativen, antiviral therapierten Frühgeborenen detektiert (n = 5), nicht signifikant weniger bei den CMV-negativen, antiviral nicht therapierten Kindern (n = 438; 13,3%; p = 0,156). Zwei von vier CMV-positiven Frühgeborenen hatten klinische Anzeichen einer Sepsis (50%), bei einem von vier Kindern konnte bei einer Sepsis ein Erregernachweis stattfinden (25%). 11,1% (n = 2) Frühgeborene ohne CMV-Nachweis und mit antiviraler Therapie starben während des stationären Aufenthaltes. Die Mortalität bei Kindern ohne antivirale Therapie betrug 4,1% (n = 134; p = 0,296). Keines der CMV-positiven Kinder starb während des ersten postnatalen stationären Aufenthaltes, keines musste aufgrund eines PDA, einer NEC, FIP oder ROP operiert werden. Signifikant mehr Kinder, welche CMV-negativ waren und antiviral therapiert wurden, erlitten eine Hirnblutung (n = 6; 33,3%) im Vergleich zu antiviral nicht therapierten und CMV-negativen Frühgeborenen (n = 514; 15,6%; p = 0,020). Zwei der vier CMV-positiven Frühgeborenen erlitten ebenfalls eine Hirnblutung, eines IVH Grad I und eines IVH Grad III.

Schließt man die Endpunkte einer intraventrikulären Hämorrhagie Grad I und der periventrikulären Leukomalazie aus und betrachtet die Unterteilung in verschiedene Gestationsalter (<24+0 SSW; 24+0 bis 26+6 SSW; 27+0 bis 28+6 SSW und 29+0 bis 36+6 SSW) der Gruppe der CMV-negativen und nicht antiviral therapierten Frühgeborenen, so zeigt sich jeweils ein höherer Anteil eines negativen Outcomes, je geringer das Gestationsalter.

Nur 1 von 4 Kindern mit Nachweis von CMV-Viren in der PCR entwickelte eine BPD. Allerdings ist bemerkenswert, dass es sich um ein Frühgeborenes mit einem Gestationsalter von über 28 Schwangerschaftswochen bei Geburt handelte. In

einem so hohen Gestationsalter entwickelten im nicht mit Ganciclovir oder Vanganciclovir behandelten Kollektiv nur 2,9% der Kinder eine BPD (siehe Tab. 9).

Tabelle 9: Daten zu den Endpunkten der Kohorte mit Screening auf CMV

	Hörscreening auffällig [n (%)]	Sepsis (klinisch) [n (%)]	Sepsis (Erregernachweis) [n (%)]	Hirnhautung [n (%)]	IVH-Grad I [n (%)]	IVH- Grad II [n (%)]	IVH- Grad III [n (%)]	IVH- Grad IV [n (%)]	PVL [n (%)]	BPD [n (%)]	schwere Komplikation [n (%)]	Tod (stationär) [n (%)]
negativ, keine Therapie ¹	301 (10,2)	1165 (35,3)	438 (13,3)	514 (15,6)	204 (6,2)	116 (3,5)	73 (2,2)	119 (3,6)	106 (3,2)	405 (12,6)	490 (14,9)	134 (4,1)
negativ, Therapie ²	5 (29,4)	14 (77,8)	5 (27,8)	6 (33,3)	0 (0)	1 (5,9)	3 (17,6)	1 (5,9)	1 (5,6)	11 (61,1)	11 (61,1)	2 (11,1)
positiv, Therapie	2 (50)	2 (50)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	3 (75)	0 (0)
p-Wert (¹ vs. ²)	0,001	0,001	0,156	0,020					0,799	<0,001	<0,001	0,296
negativ, keine Therapie												
GA <24+0 (n=...)	20 (23)	80 (73,4)	33 (30,3)	48 (44)	15 (13,8)	13 (11,9)	7 (6,4)	13 (11,9)	3 (2,8)	42 (42,9)	57 (52,3)	13 (11,9)
GA 24+0 - 26+6	104 (14,9)	498 (59,8)	196 (23,6)	229 (27,5)	68 (8,2)	57 (6,9)	39 (4,7)	65 (7,8)	52 (6,3)	227 (29,5)	266 (32)	85 (10,2)
GA 27+0 - 28+6	76 (10,1)	314 (37)	116 (13,7)	160 (18,9)	72 (8,5)	37 (4,4)	21 (2,5)	29 (3,4)	31 (3,7)	92 (11,1)	111 (13,1)	24 (2,8)
GA 29+0 - 36+6	101 (7,1)	273 (18,1)	93 (6,2)	77 (5,1)	49 (3,2)	9 (0,6)	6 (0,4)	12 (0,8)	20 (1,3)	44 (2,9)	56 (3,7)	12 (0,8)
negativ, Therapie												
GA <24+0	0 (0)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
GA 24+0 - 26+6	3 (25)	8 (66,7)	4 (33,3)	5 (41,7)	0 (0)	1 (8,3)	3 (25)	1 (8,3)	1 (8,3)	9 (75)	9 (75)	0 (0)
GA 27+0 - 28+6	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
GA 29+0 - 36+6	2 (40)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	1 (20)	1 (20)
positiv, Therapie												
GA <24+0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
GA 24+0 - 26+6	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
GA 27+0 - 28+6	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
GA 29+0 - 36+6	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)

Die p-Werte wurden mittels Chi-Quadrat-Test berechnet.
BPD: Bronchopulmonale Dysplasie; IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie; PVL: periventrikuläre Leukomalazie

4 Diskussion

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, welche sowohl eine nicht exponierte und exponierte Kohorte miteinander vergleicht (exponiert = Therapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir) als auch eine konnatal infizierte und exponierte Kohorte mit einer nicht konnatal infizierten und exponierten Kohorte und einer nicht konnatal infizierten und nicht exponierten Kohorte. Die gesamte Studienpopulation besteht aus sehr kleinen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g. Die Dateneingabe wurde doppelt kontrolliert und von erfahrenen Mitarbeitern der Studienzentrale überprüft. Die Daten wurden aus Kliniken in ganz Deutschland erhoben, geographische und sozioökonomische Schwankungen innerhalb Deutschlands wurden so damit ausgeglichen.

Zum Teil weisen die Subkohorten kleine Fallzahlen aus, welches ein Problem der Interpretation der Messergebnisse darstellen kann. Dies ist vor allem bei der Kohorte der Fall, deren Nabelschnurproben mittels rt-PCR auf eine konnatale CMV-Infektion untersucht wurden. Die Zahl der exponierten Frühgeborenen ohne Nachweis einer CMV-Infektion beträgt 18, die exponierten Frühgeborenen mit Nachweis einer CMV-Infektion 4. Aus diesem Grund wurden in dieser Kohorte nur Signifikanzen zwischen nicht exponierten sowie exponierten und nicht konnatal infizierten Frühgeborenen berechnet.

In dem bereits publizierten Artikel von Humberg und Kollegen im April 2018 mit Daten dieser Arbeit wird eine andere Gesamtmenge der untersuchten Nabelschnuranzahl angegeben, 3330 statt der 3323 in dieser Arbeit. Dies liegt daran, dass in der Publikation als zusätzliches Einschlusskriterium die Eingrenzung auf Kinder, welche vor 2015 geboren wurden, angewendet wurde⁸³.

4.1 Prävalenz von konnataler CMV unter VLBWI

Die Prävalenz einer konnatalen CMV-Infektion in Deutschland liegt laut einer Arbeit von Scholz im Jahr 2000 bei schätzungsweise 0,1%. Dies ist eine ungefähre Angabe, da der Kollege aufgrund seines Verfahrens der Capture-Recapture-Methode davon ausging, dass vermutlich nur ein Teil der tatsächlich diagnostizierten Kinder gemeldet wurde oder erst eine spätere bzw. keine Diagnose stattfand. Daher vermutete er eine mögliche „wahre“ Prävalenz von 0,2-0,3%, wobei hier konnatale CMV-Infektionen und -Erkrankungen zusammengefasst wurden²⁴. Der ermittelte Wert von 0,1% ähnelt der Prävalenz von 0,12%, welche in dieser

Arbeit errechnet wurde, wobei hier die Prävalenz unter VLBWI und nicht unter allen Neugeborenen in Deutschland ermittelt wurde. Da der mögliche Nachweis einer konnatalen CMV-Infektion der gesamten vorliegenden Nabelschnurproben untersucht wurde, sind ebenfalls sowohl konnatale CMV-Infektionen, auch wenn diese asymptomatisch gewesen wären, als auch -Erkrankungen miteingeschlossen. Erfreulicherweise wurden alle der von uns mittels PCR identifizierten zu früh geborenen Kinder mit Ganciclovir bzw. Valganciclovir behandelt. Dies spricht für eine hohe Achtsamkeit der an der GNN-Studie teilnehmenden Kliniken für die klinischen Symptome einer konnatalen CMV-Infektion.

Es gibt einige mögliche Fehlerquellen, die zu einer zu niedrig gemessenen Prävalenz geführt haben könnten. Es sind methodische Fehler durch die rt-PCR-Untersuchung denkbar, so dass eventuell nicht alle konnatalen CMV-Infektionen durch die Methode dieser Arbeit erfasst wurden. Der von uns verwendete CMV-Primer gibt eine Zielregion innerhalb des Gens vom Glycoprotein B des CMV an. Er wurde von Ziemann u.a. ausgewählt, nachdem verschiedene Sequenzen der entsprechenden Region des Genoms, welche von Gen-Datenbanken verfügbar waren, verglichen wurden und die verwendeten Primer kompatibel waren⁸². Daher wird davon ausgegangen, dass ein großes Spektrum an CMV-Stämmen identifiziert werden konnte. Trotzdem sind innerhalb dieser Region genetische Mutationen bzw. dadurch Variationen möglich, weswegen der Primer nicht mehr konkordant für die Sequenz sein und entsprechend keine Hybridisierung mehr stattfinden kann. Auch gibt es verschiedene CMV-Stämme, die klinisch relevant sind und sich innerhalb der Genregion des Glycoproteins B unterscheiden. Normalerweise ist die Homologie untereinander ausreichend, damit erprobte Primer kompatibel sind und die Sensitivität hoch ist⁸⁴. Es ist trotzdem möglich, dass aufgrund des von uns verwendeten Primers nicht jede CMV-DNA identifiziert werden konnte und so konnatal infizierte Kinder falsch negativ getestet worden sind. Da die Untersuchung retrospektiv erfolgte, fand kein Vergleich mit einer PCR-Untersuchung von Urin oder Speichel innerhalb der ersten 21 Lebenstage aller Kinder statt. Weiterhin sind methodische Fehler wie DNA-Kontamination, Übertragungsfehler oder Pipettierfehler möglich, welche zu atypischen Daten geführt haben können, die falsch interpretiert wurden. 35 Datensätze der rt-PCR-Untersuchung mussten von der Analyse ausgeschlossen werden, da die Positivkontrolle nicht erfolgreich war. Weiterhin spielt es eine Rolle, welche Menge an CMV-DNA sich in der gemessenen

Probe befand. Zu geringe Ausgangskonzentrationen an CMV-DNA als Matrize in den Nabelschnurgewebeproben könnten nicht detektiert worden sein. All diese möglichen Fehlerquellen könnten für eine zu niedrig gemessene Prävalenz sprechen.

Laut dem Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen kamen in Deutschland im Jahr 2018 10577 und im Jahr 2019 10724 frühgeborene Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g auf die Welt⁸⁵. Bezogen auf diese Zahlen und der durch diese Arbeit ermittelten Prävalenz hätte man im Jahr 2018 deutschlandweit 12,7 Frühgeborene unter 1500g Geburtsgewicht mit einer konnatalen CMV-Infektion erwartet, im Jahr 2019 12,9 infizierte VLBWI. Weitere Zahlen zur Prävalenz einer konnatalen CMV-Infektion unter VLBWI in Deutschland gibt es laut der Literaturrecherche nach zum aktuellen Zeitpunkt nicht. Im Vergleich zu internationalen Zahlen geben die Daten dieser Dissertation eine eher geringe Prävalenz der konnatalen CMV-Infektion an. Insgesamt findet man in der Literatur wenig Zahlen über die Prävalenz oder Inzidenz der konnatalen CMV-Infektion unter Frühgeborenen. Turner und Kollegen veröffentlichten 2014 Zahlen zu frühgeborenen VLBWI, welche zwischen 1993 und 2008 in Birmingham in Alabama, USA, geboren wurden. Alle in diesem Zeitraum frühgeborenen VLBWI wurden auf eine konnatale CMV-Infektion untersucht, indem innerhalb der ersten zwei Lebenswochen Urin oder Speichel mittels einer Schnellkultur auf CMV untersucht wurden. Es ist anzumerken, dass diese Art der Diagnostik nicht der aktuell empfohlene Goldstandard ist. Dabei ergab sich im Vergleich zu den Reifgeborenen mit konnataler CMV-Infektion in der gleichen Region eine geringere Inzidenz, 0,5-1% zu 0,39%. Dies spricht laut den Autoren eher gegen eine durch den Virus ausgelöste Frühgeburtslichkeit, zum Beispiel durch eine durch CMV verursachte Entzündung der Plazenta. Ein Grund für die geringere Zahl unter Frühgeborenen könnte sein, dass aufgrund der Frühgeburtslichkeit die Transmissionszeit während der Schwangerschaft kürzer ist³⁶. Weiterhin ist die Wahrscheinlichkeit einer Transmission auf den Fetus während der ersten beiden Trimester geringer als im dritten Trimester, sodass man aufgrund dessen von einer geringeren Inzidenz unter Frühgeborenen ausgehen kann als unter Reifgeborenen⁸⁶. Andere Arbeiten beschreiben weiterhin keinen Zusammenhang zwischen einer konnatalen CMV-Infektion und Frühgeburtslichkeit, wobei hier nicht speziell VLBW-Frühgeborene als Variable untersucht wurden, sondern Frühgeborene mit einem

Gestationsalter von unter 37 SSW ohne weitere Voraussetzung eines niedrigen Geburtsgewichtes ^{33–35}. So ist bekannt, dass eine konnatale CMV-Infektion mit Totgeburten assoziiert ist und in diesem Zusammenhang auch das Plazentagewebe infizieren kann. Inwiefern dies stattdessen jedoch eine Frühgeburt auslöst, ist unbekannt. Sowohl bei Totgeburten und auch Frühgeburten scheint eine fetale thrombotische Vaskulopathie, welche zu fibrotischen und avaskulären Zotten führt, mit einer konnatalen CMV-Infektion assoziiert zu sein und so ein möglicher durch CMV induzierter Mechanismus, welcher eine fetale Schädigung auslöst ^{87,88}.

Insgesamt liegt die in der hier vorliegenden Arbeit ermittelte Prävalenz von 0,12% für eine konnatale CMV-Infektion im von uns erwarteten Bereich. Der Großteil der mit Ganciclovir bzw. Valganciclovir behandelten Frühgeborenen (8/22, 82%) hätte sich demnach postnatal mit CMV infiziert (Tabelle 6). Da postnatale CMV-Infektionen in der Regel über die Muttermilch erfolgen und meist einen blanden klinischen Verlauf nehmen, empfiehlt eine aktuelle „Consensus recommendation“ einer Expertengruppe der Europäischen Initiative für konnatale CMV-Infektionen das Screening aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g auf eine konnatale CMV-Infektion innerhalb der ersten 21 Lebenstage ⁵². So wäre eine weitgehend sichere Unterscheidung zwischen einer konnatal und postnatal erworbenen CMV-Infektion bei Frühgeborenen gewährleistet. Diese Frage ist relevant, da bei sehr unreifen Frühgeborenen sowohl die postnatale als auch die konnatale CMV-Infektion zu schweren Verläufen mit bleibenden Behinderungen führen kann ⁴³, das spezifische Langzeitrisiko beider Infektionen aber bisher nur unzureichend erforscht ist ⁸⁹.

4.2 Risikofaktoren einer konnatalen CMV-Infektion

Betrachtet man die Studienpopulation dieser Arbeit, lassen sich bezüglich des Geschlechtes, der Herkunft oder des Alters der Mutter sowie des Anteils an Mehrlingen keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Kohorten feststellen. Diese Variablen wären mögliche Risikofaktoren, alle weiteren Variablen können auch als mögliche Folgen einer Viruserkrankung interpretiert werden. Insofern kann man aufgrund dieser Arbeit nicht die Aussage treffen, dass einer dieser Faktoren das Risiko für eine konnatale CMV-Infektion / -Erkrankung bzw. postnatale Therapie gegen eine CMV-Infektion bei sehr kleinen Frühgeborenen erhöht. Fowler, Stagno und Pass beschrieben 1993 demographische Daten von Müttern konnatal infizierter

Kinder aus Birmingham in Alabama, USA. Aus dieser Arbeit geht hervor, dass Kinder schwarzer Mütter ein höheres Risiko hatten sich konnatal mit CMV zu infizieren als Kinder nicht-schwarzer Mütter²¹. Es ist fraglich, inwiefern diese Daten mit den in dieser Arbeit hervorgebrachten Daten vergleichbar sind, da in dem Fragebogen des GNN zwar nach der Herkunft der Mutter gefragt wird, jedoch nicht nach ihrem Phänotyp bzw. Herkunft der Großeltern mütterlicherseits der Frühgeborenen. Andere Arbeiten beschreiben eine höhere Prävalenz der CMV-Seropositivität unter Menschen aus nicht westlichen oder mediterranen Ländern^{12,13}. Daraus könnte man den Schluss ziehen, dass bei Nachkommen dieser Herkunft ebenfalls eine höhere Prävalenz der konnatalen CMV-Infektion besteht, da eine nicht primäre CMV-Infektion vor allem unter Populationen mit hoher Seroprävalenz eine anteilig häufigere Ursache der konnatalen Infektion ist. Sie sorgen für den absolut größeren Anteil an symptomatischen Kindern unter allen infizierten Kindern^{27,28,34}. Wie in Kapitel 1.1.2 bereits beschrieben, ist dies der Fall, obwohl eine Primärinfektion ein höheres Risiko der plazentaren Transmission aufweist als eine nicht primäre Infektion. Weiterhin führt eine konnatale Infektion unter Kindern von initial seronegativen Frauen häufiger zu schwereren Symptomen bei Geburt und Langzeitfolgen⁹⁰. Für diese Arbeit lagen keine Daten über den serologischen CMV-Status der Mütter vor. Weiterhin wurden in dieser Arbeit keine Daten der Mütter untersucht, welche ihren sozialen Status bzw. ihr Einkommen betreffen. Diese Informationen einiger Familien werden nach Entlassung jährlich durch das GNN mittels Fragebögen abgefragt. Die vier durch das Screening detektierten konnatal mit CMV infizierten Frühgeborenen wurden alle von Müttern deutscher Herkunft geboren. Die 34 von 10217 Frühgeborenen, welche während ihres postnatalen stationären Aufenthaltes mit Ganciclovir oder Valganciclovir therapiert wurden, hatten zu 63,6% deutsche Mütter, 15,2% der Mütter stammten aus dem Nahen Osten inklusive Türkei, jeweils 9,1% aus Russland bzw. Afrika. Daraus ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Herkunft der Frühgeborenen (siehe Tab. 3). Scholz berichtete im Jahr 2000 über deutschlandweit gesammelte Daten von konnatal infizierten Neugeborenen zwischen 1997 und 1999. In dieser Kohorte lag der Anteil der Kinder ausländischer Eltern bei 46% und somit ähnlich zu unserem²⁴. Laut einer Screening-Multicenterstudie aus Japan ergab sich ein älteres Geschwisterkind als Risikofaktor für eine konnatale CMV-Infektion des jüngeren Geschwisterkindes. So fand sich in dieser Studie bei den meisten

infizierten Neugeborenen der gleiche CMV-Stamm wie bei seinen älteren Geschwistern. Dies spricht für eine entsprechende Primär- oder auch Reinfektion der Mutter mit entsprechender Transmission während der Schwangerschaft ¹⁷. Daten über Geschwister der Studienpopulation werden vom GNN erst im Follow-Up erfragt und liegen für die Daten dieser Arbeit nicht vor. Insgesamt lässt sich sagen, dass sich aus den Daten dieser Arbeit keine signifikanten Risikofaktoren für eine konnatale CMV-Infektion ergeben bzw. einige Informationen fehlen, um dahingehend sichere Aussagen treffen zu können.

4.3 Erkrankungen und Komplikationen bei Frühgeborenen mit positiver CMV-PCR bzw. CMV-Therapie

In dieser Arbeit werden Frühgeborene mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht miteinander verglichen. Diese wurden eingeteilt in Subgruppen, welche während ihres postnatalen Krankenhausaufenthaltes mit einer antiviralen Therapie gegen eine CMV-Infektion (Valganciclovir oder Ganciclovir) behandelt wurden, oder nicht. Aufgrund der eingesetzten Therapie durch die behandelnden Kliniken ist anzunehmen, dass zumindest der Verdacht oder auch Nachweis einer symptomatischen CMV-Infektion vorlag. Es ist retrospektiv nicht nachvollziehbar, an welchem Lebenstag die Therapie begonnen wurde und wie lange sie andauerte, da aufgrund der pseudonymisierten Daten im Nachhinein weitere klinische Daten nicht zu ermitteln sind. Gegebenenfalls erfolgte der Beginn einer antiviralen Therapie ohne serologischen Nachweis einer CMV-Infektion. Möglicherweise wurde eine antivirale Therapie nach wenigen Tagen wieder abgebrochen, da die initiale Verdachtsdiagnose serologisch nicht bestätigt werden konnte. Interessant wäre, ob und wie ein Nachweis einer CMV-Infektion stattgefunden hat, da ansonsten eine genaue bzw. sichere Interpretation nicht möglich ist. Auffällig ist, dass exponierte, also antiviral therapierte Frühgeborene signifikant häufiger zu klein für ihr Gestationsalter waren. 38,2% der therapierten Frühgeborenen waren SGA unter der 10. Perzentile im Vergleich zu 18,4% der nicht therapierten Kinder ($p = 0,003$), 20,6% der therapierten Kinder waren SGA unter der 3. Perzentile versus 6,9% der nicht therapierten Kinder ($p = 0,002$; siehe Tab. 3). Gründe, warum Kinder SGA sind, gibt es vielfältige. Mütterliche Faktoren können chronische Erkrankungen sein, Infektionen (unter anderem CMV-Infektionen), der Ernährungszustand sowie Substanzgebrauch bzw. -missbrauch. Auch Fehlbildungen, Hämangiome oder eine

ungünstige Lage der Plazenta können Ursache sein. Weiterhin spielen genetische Erkrankungen der Kinder eine Rolle ⁹¹. Eine CMV-Infektion ist also eine von vielen möglichen Ursachen einer Wachstumsretardierung, insofern deckt sich dieses Ergebnis der Arbeit mit der bisherigen allgemeinen Kenntnis über die Infektion.

In Zusammenschau der Ergebnisse fällt weiterhin auf, dass exponierte Frühgeborene häufiger weitere Therapien erhielten als nicht exponierte Frühgeborene. Signifikant sind die Zahlen für die Gabe von Katecholaminen, den Einsatz einer trachealen Beatmung, der Gabe von Surfactant und Steroidhormonen sowie einiger Blutprodukte. Exponierte Frühgeborene erhielten signifikant häufiger eine Transfusion von Thrombozytenkonzentraten als nicht exponierte Frühgeborene (siehe Tab. 4). Da eine Thrombozytopenie ein typischer pathologischer Laborbefund einer CMV-Infektion darstellt, könnte dies eine Folge der Infektion sein, sodass häufiger der Einsatz von Thrombozytenkonzentraten notwendig war ⁴⁰. Weiterhin ist eine Thrombozytopenie eine mögliche Nebenwirkung von Ganciclovir oder Valganciclovir ^{62,92}, sodass möglicherweise auch aufgrund dessen die Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei exponierten Frühgeborenen häufiger stattgefunden hat. Ähnlich verhält es sich mit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei exponierten Frühgeborenen, welche signifikant häufiger gegeben wurden (siehe Tab. 4). Auch dies ist möglich im Rahmen der Nebenwirkungen von Ganciclovir oder Valganciclovir. Insgesamt ist davon auszugehen, dass infizierte Frühgeborene aufgrund der Infektion häufiger unter Komplikationen litten, welche zu weiteren Therapiemaßnahmen führten. Unterteilt man die nicht exponierten Frühgeborenen je nach Gestationsalter in weitere Subgruppen, so fällt auf, dass Therapiemaßnahmen häufiger stattgefunden haben, je jünger das Gestationsalter bei Geburt war. Dies lässt darauf schließen, dass, je früher ein Kind geboren wird, es eher zu Komplikationen und Erkrankungen kommt, die klinische Handlungen bzw. Therapien notwendig machen. Dies deckt sich mit der allgemeinen Kenntnis über Frühgeborene. Je höher das Gestationsalter bei Geburt, desto niedriger das Risiko für pathologische Folgen ⁹³. In denen nach Gestationsalter unterteilten Subgruppen der exponierten Frühgeborenen lässt sich aus unseren Daten nicht die Erkenntnis schließen, dass früher geborene Frühgeborene häufiger Therapiemaßnahmen erhielten als Frühgeborene mit einem höheren Gestationsalter. Dies kann zum einen der Fall sein, da unter diesen Kindern die symptomatische CMV-Infektion ausschlaggebender als das

Gestationsalter war und je nach Schwere der Infektion Therapiemaßnahmen ergriffen werden mussten. Zum anderen sind die Fallzahlen in diesen Subgruppen kleiner, sodass die statistische Auswertung nicht eindeutig die Interpretation einer Assoziation zulässt (siehe Tab. 4).

Eine typische Komplikation der extremen Frühgeburtlichkeit ist die BPD. Eine kleinere deutsche Studie untersuchte 66 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g und konnte keine Assoziation von CMV-Viren und BPD nachweisen⁹⁴. Dies steht im Gegensatz zu den aus der vorliegenden Arbeit heraus publizierten Daten⁸³. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von 11 Studien bestätigte den Zusammenhang zwischen einer CMV-Infektion und dem Auftreten einer BPD im postmenstruellen Alter von 36 Wochen⁹⁵.

Die zitierte Metaanalyse von Guo definierte die CMV-Infektion als jeglichen Nachweis des Virus vor dem Auftreten einer BPD. Eine postnatale CMV-Infektion bei Frühgeborenen würde also auch mit einer erhöhten BPD-Rate assoziiert sein⁹⁵. Dies bestätigt die von uns beobachtete Häufung von BPD Fällen auch bei den 18 Frühgeborenen mit vermutlich postnataler CMV-Infektion⁸³ (siehe Tab. 9).

In der Kohorte, welche auf eine konnatale CMV-Infektion mittels rt-PCR des Nabelschnurgewebes getestet wurde, wird unterschieden zwischen VLBWI, in deren Nabelschnurgewebe kein Nachweis von CMV-DNA erfolgte und somit eine konnatale CMV-Infektion ausgeschlossen werden konnte und vier VLBWI, in deren Nabelschnurgewebe CMV-DNA nachgewiesen wurde. In diesen vier Fällen wurde das Ergebnis als Nachweis einer konnatalen CMV-Infektion interpretiert. Alle vier Frühgeborene wurden während ihres postnatalen Krankenhausaufenthaltes mit Ganciclovir oder Valganciclovir therapiert. Dies deutet auf eine hohe Sensibilität der Pädiater und Pädiaterinnen der am GNN teilnehmenden Kliniken für die Zeichen einer cCMV hin. Drei der vier Frühgeborenen litten unter einer schweren Komplikation, eines unter einer BPD (siehe Tab. 9).

Im folgenden Abschnitt wird sich der Frage gewidmet, was weitere mögliche Ursachen der betrachteten Komplikationen sein können. Wie bereits beschrieben, können sowohl eine CMV-Infektion als auch Nebenwirkungen der antiviralen Therapie Gründe für gewisse Endpunkte sein. Doch auch die Frühgeburtlichkeit selbst ist ein Faktor, welcher zusätzlich betrachtet werden sollte. Das Ergebnis unserer Arbeit zeigt signifikant häufiger ein pathologisches Hörscreening exponierter Kinder im Vergleich zu den nicht exponierten Kindern, 32,3% zu 10,1%

($p < 0,001$; siehe Tab. 5). Geht man davon aus, dass unter den exponierten Kindern unentdeckte konnatale CMV-Infektionen vorkommen, deckt sich dies mit den Ergebnissen anderer Studien, dass sowohl Frühgeborene als auch Reifgeborene als Langzeitfolge einer konnatalen CMV-Infektion einen sensorineurale Schwerhörigkeit bis hin zum Hörverlust erleiden können ^{36,96}. Doch auch die Frühgeburtlichkeit selbst ist im Vergleich zu Reifgeborenen ein Risikofaktor für eine Schwerhörigkeit bis hin zur Taubheit. Sowohl ein niedriges Gestationsalter als auch ein niedriges Geburtsgewicht erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines pathologischen Hörscreenings nach Geburt ⁹⁷. So beschäftigt sich diese Arbeit also rein mit den Daten von Hochrisikopatienten, welche je nach Exposition signifikante Unterschiede aufweisen, weswegen die Folgen einer CMV-Infektion auch unter sehr kleinen Frühgeborenen relevant sind. Jedoch eignet sich ein pathologisches Hörscreening bei diesem Patientenkollektiv nicht als guter Prädiktor für ein Screening auf eine CMV-Infektion. Es gibt viele andere Gründe einer Hörstörung.

IVH können aufgrund von Hypoxämie unter der Geburt oder innerhalb der ersten Lebenstage erfolgen und klinisch zunächst asymptomatisch sein. Dies weiß man seit Aufkommen der Computertomographie als Diagnostik, sodass lebende Neugeborene auf IVH untersucht werden konnten und die Diagnose nicht nur post mortem nach einer Autopsie gestellt werden konnte. Die Inzidenz unter sehr kleinen Frühgeborenen ist bekanntermaßen höher als bei schwereren Frühgeborenen bzw. Reifgeborenen. Nach dem Auftreten von IVH können im weiteren Verlauf neurologische Entwicklungsverzögerungen die Folge sein ^{36,79}. In dieser Arbeit zeigten sich Hirnblutungen unter allen VLBWI signifikant öfter unter exponierten Kindern, 32,4% vs. 16,5% ($p = 0,013$; siehe Tab. 5). Sieht man sich die 4 IVH – Grade isoliert an, kommen die Grade 3 und 4 häufiger bei den exponierten als bei nicht exponierten VLBWI vor. Dies lässt nicht die Interpretation zu, dass zwischen diesen Variablen eine Kausalität besteht. So sind IVH zwar auch eine mögliche Klinik einer CMV-Infektion, doch auch Frühgeburtlichkeit erhöht das Risiko. So ist es möglich, dass zwischen den Variablen einer antiviralen Therapie und Auftreten einer IVH eine Korrelation besteht und die Kausalität eher durch das niedrigere Gestationsalter der exponierten VLBWI zustande kommt.

4.4 Nabelschnurgewebe als Probenmedium

Die Untersuchung von gefrorenem Nabelschnurgewebe, so wie es im Rahmen dieser Arbeit aufbereitet wurde, auf CMV-DNA wurde nach bisherigem Kenntnisstand noch nicht beschrieben. In Japan wird getrocknete Nabelschnur üblicherweise nach einer Geburt aufbereitet und den Eltern mitgegeben. Dies gilt als Symbol der engen Bindung zwischen Mutter und Kind und wird traditionell als Andenken aufbewahrt. Damit ist es auch Jahre später möglich retrospektiv getrocknete Nabelschnur zur Überprüfung auf eine konnatale CMV-Infektion zu verwenden. Dies wurde bereits mit der nested- und rt-PCR beschrieben und war mit beiden Untersuchungstechniken erfolgreich. Die Methode wurde auch mit dem Standard der PCR-Untersuchung von Urinproben verglichen und wies eine ebenso hohe Sensitivität auf. So kann bei Kindern mit Hör- oder Entwicklungsstörungen bisher unbekannter Ursache eine bei Geburt asymptomatische CMV-Infektion als Ursache in Betracht gezogen oder ausgeschlossen werden ^{17,98–100}. Auch Nabelschnurblut wurde als Medium genutzt, um eine konnatale CMV-Infektion zu diagnostizieren. Albano u.a. veröffentlichten 2017 einen Artikel, in welchem sie aufzeigten, dass die qualitative PCR von Nabelschnurblut auch unter asymptomatisch infizierten Neugeborenen eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist, um konnatale CMV-Infektionen zu detektieren ¹⁰¹. Und auch schon zuvor erwies sich die quantitative PCR von Nabelschnurblut als mögliches Verfahren, um ein CMV-Screening von Neugeborenen durchzuführen ¹⁰². Die erfolgreiche Verwendung von getrocknetem Nabelschnurgewebe und auch Nabelschnurblut zur Diagnostik einer konnatalen CMV-Infektion sprechen dafür, dass das in dieser Arbeit verwendete Material des tiefgefrorenen Nabelschnurgewebes ebenfalls für einen Nachweis geeignet ist. Es gibt außerdem Hinweise dafür, dass die Viruslast in Nabelschnurgewebe (getrocknete Nabelschnur) weniger von der Symptomatik des Infizierten abhängig ist, während die Viruslast im Blut von asymptomatisch infizierten Neugeborenen geringer ist als bei symptomatischen und somit die Detektion eine sensitivere Diagnostik benötigt ¹⁰³. Für diese Arbeit wurde sich dagegen entschieden, eine Quantifizierung der CMV-DNA anzugeben, da durch die angewandte Methode nicht eindeutig bestimmt werden konnte, welche Anteile der Nabelschnur in welcher Relation auf CMV-DNA untersucht worden sind. In den kindlichen Gefäßen wäre eine höhere Viruslast zu erwarten als in der Wharton-Sulze. Die empfohlene Methode zum Nachweis einer konnatalen CMV-Infektion ist

die PCR von Urin oder Speichel des Neugeborenen innerhalb der ersten 21 Lebenstage ⁵². Beide Untersuchungsmaterialien standen im Rahmen der vorliegenden Studie nicht zur Verfügung, sollten aber in zukünftigen Studien als Biomaterialien für einen Vergleich zu tiefgefrorenem Nabelschnurgewebe berücksichtigt werden.

4.5 Screening auf eine konnatale CMV

Ca. 6% der jährlich weltweit geborenen Kinder kommen mit einer konnatalen Erkrankung auf die Welt, ob genetisch bedingt oder während der Schwangerschaft erworben. Dies hat je nach Erkrankung weitreichende Folgen bezüglich der Mortalität oder auch Folgeschäden der Neugeborenen und somit auch für das Gesundheitssystem. Aufgrund dessen sollte nach Geburt standardmäßig ein Neugeborenen-Screening auf verschiedene genetisch oder erworbene Erkrankungen durchgeführt werden, weltweit haben allerdings nur ein Drittel der Neugeborenen Zugang zu einem solchen Screening ¹⁰⁴. In Deutschland werden aktuell Neugeborene auf angeborene Stoffwechseldefekte, endokrine Störungen und Defekte des Blutsystems, Immunsystems und neuromuskulären Systems untersucht. Durch dieses Screening sollen erkrankte Kinder schnellstmöglich therapiert werden können. Zuletzt wurden 2021 weitere Zielerkrankungen ergänzt, sodass im erweiterten Screening Neugeborene aktuell auf 17 Erkrankungen untersucht werden (sowie Untersuchungen auf Hüftdysplasie, Hörminderung und Herzfehler) ¹⁰⁵. Infektionserkrankungen sind aktuell nicht Teil des erweiterten Neugeborenen-Screenings. Als Untersuchungsmaterial wird Blut der Neugeborenen verwendet, welches auf einer Trockenblutkarte als Medium verschickt wird. Da dieses Material also bereits vorhanden ist, wäre für ein Screening auf CMV-Infektionen dies ein geeignetes Untersuchungsmaterial. Es ist bereits erprobt in einer Trockenblutprobe durch PCR-Untersuchungen CMV nachzuweisen. Untersucht man ausschließlich Kinder, die ein hohes Risiko haben an einer CMV-Infektion erkrankt zu sein (Symptomatik bei Geburt, Primärinfektion der Mutter während der Schwangerschaft), ist die Sensitivität und Spezifität hoch ⁵⁸. Weitet man diese Untersuchungsmethode jedoch auf ein universelles Screening aller Neugeborenen aus oder auf ein Screening jener Neugeborenen, die erst im Verlauf des Kleinkindesalters eine Komplikation wie Schwerhörigkeit entwickeln, so ist die Sensitivität einer rt-PCR von einer Trockenblutprobe zur Detektion einer

konnatalen CMV-Infektion sehr gering bzw. sehr variabel und somit nicht als generelle Screeningmethode geeignet, vor allem nicht bei geringer Viruslast ¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Doch wäre ein Screening doch gerade interessant, um bei Geburt asymptomatische Kinder zu identifizieren, da auch bei ihnen langfristig neurologische Folgen möglich sind und eine Diagnose einer konnatalen CMV-Infektion retrospektiv nach Jahren sehr erschwert ist. Die Folgen, wie vor allem Hörminderungen, treten gegebenenfalls erst innerhalb der ersten Lebensjahre auf und werden deswegen beim Neugeborenen-Hörscreening noch nicht detektiert. Für dieses Kollektiv könnte eine frühzeitige Therapie prognostisch positive Auswirkungen haben ^{46,109}. Die Verwendung von tiefgefrorenem Nabelschnurgewebe wäre eventuell gut geeignet.

Mit anderem Probenmaterial wurden ebenfalls bereits lokale generelle Screeningprogramme durchgeführt. Zum Beispiel wurde in Tennessee zwischen 2016 und 2017 ein Screening auf konnatale CMV-Infektionen bei allen Neugeborenen mittels einer rt-PCR von Speichel durchgeführt. Alle positiv getesteten Neugeborenen wurden mittels einer PCR des Urins erneut untersucht. So seien doppelt so viele infizierte Kinder identifiziert worden, als durch die alleinige Ausführung vom Neugeborenen-Hörscreening und Kontrolle von Entwicklungsparametern ¹¹⁰. Auch in Israel gab es Programme eines retrospektiven generellen Screenings, bei welchem Nabelschnurblut mittels PCR auf CMV untersucht wurde und positive Proben durch eine Urin-Kultur bestätigt wurden. 82% der infizierten Kinder wären aufgrund fehlender Klinik nicht detektiert worden ²⁰.

So gibt es also Möglichkeiten der Screeningverfahren. Aufgrund des Risikos falsch negativer Ergebnisse, falsch positiver Ergebnisse oder hohen Aufwands der Probenbeschaffung sind diese nicht frei von Problemen. Weiterhin stellt sich die Frage, ob asymptomatische Kinder therapiert werden sollten, da der Großteil keine Langzeitfolgen erleidet. Für sie könnte eine Diagnose viele unnötige Diagnostik bedeuten, welche für die Patienten und Angehörigen emotional sowie für das Gesundheitssystem finanziell belastend sind ⁵¹. Initial asymptomatische Kinder, welche im Verlauf Langzeitfolgen erleiden, könnten jedoch von engmaschigen Untersuchungen profitieren, da Auffälligkeiten schneller erkannt werden und eine mögliche Ätiologie bekannt ist. Zur Frage, ob ein Therapiebeginn nach der Neugeborenenperiode einen Nutzen bezüglich neurologischer Folgen (vor allem Hörstörungen) bringt, gibt es durch bisherige Studien keine eindeutige Antwort. Insgesamt scheint es sinnvoll zu sein, die Therapie nach Auftreten einer

Symptomatik so früh wie möglich zu beginnen. Empfohlen wird ein Therapiebeginn innerhalb der ersten drei Monate, um eine Verbesserung von Hörstörungen zu erreichen. Weiterhin sind die langfristigen Folgen einer antiviralen Therapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir von Neugeborenen noch nicht ausreichend untersucht, wodurch sich Nutzen und Risiko einer Therapie von asymptomatischen Kindern nicht ausreichend abwägen lässt. Weiterhin sind die statistischen Aussagen aufgrund meist kleiner Fallzahlen nur begrenzt ^{111–115}. Für Kinder mit cCMV, deren Transmission im ersten Schwangerschaftstrimester oder zu einem unbekanntem Zeitpunkt stattgefunden hat sind aktuell regelmäßige Follow-up Untersuchungen bis zum Schulalter empfohlen, unabhängig davon, ob sie bei Geburt symptomatisch waren oder nicht. So können Hörstörungen früher detektiert und dann behandelt werden, damit die Sprachentwicklung von Kindern weniger beeinträchtigt wird ⁵².

In Deutschland haben Kinder Anspruch auf eine regelmäßige Gesundheitsuntersuchung zur Früherkennung von Erkrankungen und der körperlichen, geistigen und psycho-sozialen Entwicklung bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres. Dies sind also Gelegenheiten, in welchen Pathologien detektiert werden können, die durch Folgen einer asymptomatischen CMV-Infektion auftreten. Nach dem Neugeborenen-Hörscreening findet eine weitere objektive und apparative Untersuchung des Hörvermögens erst im Rahmen der U8 statt, also zwischen dem 46. und 48. Lebensmonat ¹⁰⁵. Hörstörungen, welche bereits vorher auftreten, fallen dann nur durch Anamnese der Eltern oder eine eingeschränkte Sprachentwicklung des Kindes auf. Da 98% der Kinder in Deutschland an der U8 teilnehmen ¹¹⁶, ist mindestens ein Hörscreening zur Erkennung von Hörstörungen als mögliche Langzeitfolge einer nicht erkannten asymptomatischen cCMV bei den meisten Kindern gewährleistet. Zusammengefasst sehe ich ein generelles Screening von cCMV-Infektionen in Deutschland aktuell nicht als notwendig an. Symptomatische Kinder werden nach Geburt durch die Pädiater und Pädiaterinnen erkannt und therapiert. Asymptomatische Kinder werden im Rahmen der bestehenden Gesundheitsuntersuchungen regelmäßig untersucht, sodass eventuelle Langzeitfolgen erkannt und behandelt werden können. Dann ist zwar eine Ätiologie zur cCMV nicht mehr eindeutig zu bestimmen, doch eine spezifische Therapie ist aktuell nicht empfohlen und laut der momentan bestehenden

Studienlage nach mehreren Monaten auch nicht mehr sinnvoll. Sofern es diesbezüglich neue Erkenntnisse gibt, ist diese Meinung natürlich zu überdenken.

Dies ist die Sicht auf ein generelles Screening aller Neugeborenen. Betrachtet man nun zu früh geborene Kinder, ist die Lage anders zu bewerten. Insbesondere VLBWI mit einer cCMV haben ein höheres Risiko an einer schweren Symptomatik, Langzeitfolgen wie SNHL (83%), Auffälligkeiten der Bildgebung des ZNS (72%) oder Einschränkungen in der motorischen Entwicklung (43%) zu leiden als reifgeborene, infizierte Kinder. Dies liegt nicht allein an der Frühgeburtlichkeit mit geringem Geburtsgewicht, sondern auch an der Infektion und zwar unabhängig davon, ob bei Geburt eine initiale Symptomatik bestand oder nicht³⁶. Doch nicht nur konnatale Infektionen mit CMV sind für VLBWI ein Problem, sondern auch eine postnatale Transmission. Postnatale Infektionen können das Krankheitsbild einer Sepsis hervorrufen, während Reifgeborene normalerweise asymptomatisch sind. Die Daten der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass die Pädiater und Pädiaterinnen symptomatische konnatale CMV-Infektionen erkennen und dann entsprechend behandeln, doch je nach Zeitpunkt der Symptomatik ist die Unterscheidung zwischen einer konnatalen und postnatalen Infektion klinisch nicht immer sicher möglich. Dies ist aufgrund mehrerer Faktoren jedoch entscheidend. Zum einen werden aktuell unterschiedlich lange Therapiezeiträume empfohlen. Postnatal infizierte Frühgeborene werden bei schweren Organschäden oder sepsisartigen Symptomen für mindestens 2 Wochen mit Valganciclovir bzw. Ganciclovir therapiert. Je nach CMV-Viruslast und Symptomatik wird die Dauer der Therapie um weitere 2 Wochen verlängert bis zu maximal 8 Wochen Dauer⁴³. Die Therapie einer konnatalen Infektion besteht bei isolierten Symptomen (isolierte Hepatitis, isolierte Thrombozytopenie) aus einer 6-wöchigen Gabe von Valganciclovir bzw. Ganciclovir, bei weiterer bzw. schwerer Symptomatik wird eine Therapiedauer von 6 Monaten empfohlen⁵². Eine offizielle Zulassung gibt es für keine der genannten Indikationen bei Kindern⁶⁷.

Zum anderen sind durch eine postnatale CMV-Infektion bei einem Frühgeborenen allem Anschein nach keine Langzeitfolgen zu erwarten⁴³. Doch wie bereits beschrieben haben Frühgeborene mit einer asymptomatischen cCMV ein hohes Risiko für eine SNHL oder andere neurologische Entwicklungsstörungen³⁶. Aufgrund dessen sind bei Kenntnis einer konnatalen Infektion Follow-up

Untersuchungen mit besonderem Augenmerk auf diese Folgen möglich und sinnvoll.

Die Umsetzung eines Screenings von VLBWI wäre bezüglich der Diagnostik unkompliziert umzusetzen. Das aktuell empfohlene Probenmedium Speichel ist innerhalb der ersten 21 Lebenstage schnell und jederzeit zu asservieren ⁵². Auch das von uns untersuchte Medium des tiefgefrorenen Nabelschnurgewebes ist während der Geburt sofort verfügbar und für rt-PCR Untersuchungen auf CMV-DNA geeignet. Durch die Option der Konservation wäre auch ein retrospektives Screening möglich, um eine konnatale von einer postnatalen Infektion zu unterscheiden. Um die Sensitivität und Spezifität dieser diagnostischen Methode zu untersuchen sind Kontrollstudien mit dem Goldstandard notwendig. Weiterhin wäre ein Vergleich mit dem Probenmedium der DBS interessant, da diese aktuell das gängigere Medium sind, um retrospektive Untersuchungen durchzuführen.

Unter Rücksichtnahme all dieser Faktoren komme ich zu dem Schluss, dass ein Screening von sehr kleinen Frühgeborenen auf eine konnatale CMV-Infektion zu empfehlen ist, um Entwicklungsstörungen als Folge dieser frühzeitig entgegen wirken zu können. Dies ist entscheidend für das zukünftige Leben der Kinder und ihrer Angehörigen.

5 Zusammenfassung

Eine Infektion mit dem humanen Cytomegalievirus ist die häufigste konnatale Infektion und kann zu akuten Erkrankungen und/oder schwerwiegenden neurologischen Langzeitfolgen führen, auch bei asymptomatischer Infektion. Aktuell gibt es keine Empfehlung eines generellen postnatalen Screenings. In dieser Arbeit geht es um die Fragen, ob innerhalb der Studienpopulation von Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm konnatal infizierte Kinder diagnostiziert wurden, ob tiefgefrorenes Nabelschnurgewebe als mögliches Material eines Screenings auf CMV-Infektionen mittels rt-PCR verwendet werden kann und ob sich Unterschiede zwischen Frühgeborenen zeigen, welche postnatal antiviral mit Ganciclovir oder Valganciclovir therapiert wurden gegenüber nicht antiviral therapierten Frühgeborenen. Sowohl das Material (Nabelschnurgewebe) als auch die klinischen Daten wurden erhoben vom German Neonatal Network.

In vier von 3323 Nabelschnurgewebeproben wurde der Nachweis von CMV-DNA gefunden, welches als Beweis einer konnatalen CMV-Infektion angesehen wurde. Alle vier Kinder wurden postnatal mit Ganciclovir oder Valganciclovir therapiert. Weiterhin wurden statistisch die Daten von 10217 Frühgeborenen untersucht, welche postnatal während ihres stationären Aufenthaltes Ganciclovir oder Valganciclovir als antivirale Therapie einer konnatalen oder postnatalen CMV-Infektion erhalten hatten. Antiviral therapierte Kinder ohne Nachweis von Viren in der Nabelschnur waren deutlich kleiner und unreifer und mussten häufiger mit weiteren klinischen Maßnahmen wie tracheale Beatmung, Gabe von Surfactant, Katecholaminen, Blutprodukten sowie Steroidhormonen behandelt werden. Außerdem zeigte sich häufiger ein schlechtes Outcome im Sinne eines pathologischen Hörscreenings, einer Sepsis, einer Hirnblutung oder einer anderen schweren Komplikation. Dies entspricht dem bekannten Risikoprofil der symptomatischen postnatalen CMV-Infektion, welche nur bei extrem unreifen Frühgeborenen auftritt. Die Mortalität zeigte sich nicht erhöht.

Tiefgefrorenes Nabelschnurgewebe erwies sich als geeignetes Material einer rt-PCR zum Nachweis einer konnatalen CMV-Infektion. Jedoch zeigte sich in unserer Arbeit eine niedrigere Prävalenz (0,12%) als in anderen Arbeiten. Aufgrund des retrospektiven Screenings fehlte eine weitere Untersuchung eines Kontrollmediums des Kindes wie Speichel oder Urin, welche in Kliniken als gängige Diagnostik einer CMV-Infektion durchgeführt wird. Dies ist weiterhin der Goldstandard, da laut

aktueller Literatur diese Form der Diagnostik besser anwendbar sowie sehr spezifisch und sensitiv ist.

Ein generelles Screening auf eine konnatale CMV-Infektion für sehr kleine Frühgeborene nach Geburt ist daher laut dieser Arbeit empfehlenswert, um bei einem hohen Risiko für Langzeitfolgen entsprechend engmaschige Follow-up Untersuchungen durchführen zu können. So können frühzeitig Gegenmaßnahmen getroffen werden, um die Folgen gering zu halten.

6 Literaturverzeichnis

1. Modrow S, Falke D, Truyen U, Schätzel H. *Molekulare Virologie*. 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag; 2010:590.
2. Jesionek A, Kiolemenoglou B. Ueber einen befund von protozoenartigen Gebilden in den Organen eines hereditär-luetischen Foetus. *Münchener medizinische Wochenschrift*. 1904;2:1905–1907.
3. Löwenstein C. Ueber protozoenartige Gebilde in den Organen von Kindern. *Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*. 1907;18:513–518.
4. Ribbert H. Ueber protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern. *Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*. 1904;15:945–948.
5. Goodpasture EW, Talbot FB. Concerning the Nature of „Protozoan-Like“ Cells in Certain Lesions of Infancy. *American Journal of Diseases of Children*. 1921;21:415–425.
6. Von Glahn WC, Pappenheimer AM. Intranuclear Inclusions in Visceral Disease. *The American Journal of Pathology*. 1925;1:445–465.
7. Rowe WP, Hartley JW, Waterman S, Turner HC, Huebner RJ. Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine*. 1956;92:418–424.
8. Smith MG. Propagation in Tissue Cultures of a Cytopathogenic Virus from Human Salivary Gland Virus (SGV) Disease. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine*. 1956;92:424–430.
9. Weller TH, MacAuley JC, Craig JM, Wirth P. Isolation of Intranuclear Inclusion Producing Agents from Infants with Illnesses Resembling Cytomegalic Inclusion Disease. *Experimental Biology and Medicine*. 1957;94:4–12.
10. Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bulletin of the World Health Organization*. 1973;49:103–106.
11. Lübeck PR, Doerr HW, Rabenau HF. Epidemiology of Human Cytomegalovirus (HCMV) in an urban region of Germany: What has changed? *Medical Microbiology and Immunology*. 2010;199:53–60.

12. Gaytant MA, Galama JMD, Semmekrot BA, Melchers WJG, Sporken JMM, Osterbaan HP, van Dop PA, Huisman A, Merkus HMWM, Steegers EAP. The incidence of congenital cytomegalovirus infections in The Netherlands. *Journal of Medical Virology*. 2005;76:71–75.
13. Antona D, Lepoutre A, Fonteneau L, Baudon C, Halftermeyer-Zhou F, Le Strat Y, Lévy-Bruhl D. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in France in 2010. *Epidemiology and Infection*. 2017;145:1471–1478.
14. Voigt S, Rosario AS, Mankertz A. Cytomegalovirus seroprevalence among children and adolescents in Germany: Data from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS), 2003-2006. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016;3:1–8.
15. Knipe DM, Howley P. *Fields Virology*, 6. Aufl. Lippincott Williams&Wilki; 2013:1998-2007.
16. Gabrielli L, Bonasoni MP, Chiereghin A, Piccirilli G, Santini D, Pavia C, Turello G, Sqarzoni D, Lazzarotto T. Salivary glands and human congenital cytomegalovirus infection: What happens in early fetal life? *Journal of Medical Virology*. 2017;89:318–323.
17. Koyano S, Inoue N, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, Yamada H, Yoshikawa T, Suzutani T. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicentre study. *BMJ Open*. 2011;1:e000118.
18. Stowell JD, Mask K, Amin M, Clark R, Levis D, Hendley W, Lanzieri TM, Dollard SC, Cannon MJ. Cross-sectional study of cytomegalovirus shedding and immunological markers among seropositive children and their mothers. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14:568.
19. Handsfield HH, Chandler SH, Caine VA, Meyers JD, Corey L, Medeiros E, McDougall JK . Cytomegalovirus infection in sex partners: evidence for sexual transmission. *The Journal of infectious diseases*. 1985;151:344–348.
20. Barkai G, Barzilai A, Mendelson E, Tepperberg-Oikawa M, Roth DA-E, Kuint J. Newborn screening for congenital cytomegalovirus using real-time polymerase chain reaction in umbilical cord blood. *The Israel Medical Association journal* . 2013;15:279–283.
21. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal Age and Congenital Cytomegalovirus Infection: Screening of Two Diverse Newborn Populations,

- 1980–1990. *Journal of Infectious Diseases*. 1993;168:552–556.
22. Marin LJ, Santos De Carvalho Cardoso E, Bispo Sousa SM, Debortoli de Carvalho L, Marques Filho MF, Raiol MR, Gadelha SR. Prevalence and clinical aspects of CMV congenital Infection in a low-income population. *Virology Journal*. 2016;13:1–5.
 23. Naessens A, Casteels A, Decatte L, Foulon W. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *The Journal of pediatrics*. 2005;146:194–197.
 24. Scholz H. Häufigkeit der konnatalen Zytomegalie in der Bundesrepublik Deutschland. *Monatsschrift für Kinderheilkunde*. 2000;148:887–890.
 25. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 3/2014. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/03_14.pdf?__blob=publicationFile. Veröffentlicht 2014. Zugegriffen 29. Dezember 2024.
 26. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Henderson RE, Moore RG, Walton PD, Alford CA. Congenital Cytomegalovirus Infection. *New England Journal of Medicine*. 1982;306:945–949.
 27. de Vries JJC, van Zwet EW, Dekker FW, Kroes ACM, Verkerk PH, Vossen ACTM. The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model. *Reviews in Medical Virology*. 2013;23:241–249.
 28. Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52:11–13.
 29. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Reviews in Medical Virology*. 2007;17:253–276.
 30. Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223:870-883
 31. La Rosa C, Diamond DJ. The immune response to human CMV. *Future Virology*. 2012;7:279–293.
 32. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics: KA21

Disorders of newborn related to short gestation or low birth weight, not elsewhere classified. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F1950379483>.

Veröffentlicht 2020. Zugegriffen 29. Dezember 2024.

33. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56:1232–1239.
34. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Brito RMM, de Lima Isaac M, de Carvalho e Oliveira PF, Boppana S, Britt WJ. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49:522–528.
35. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Pinto PCG, Figueiredo LTM, Jorge SM. Congenital cytomegalovirus infection in preterm and full-term newborn infants from a population with a high seroprevalence rate. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2001;20:188–192.
36. Turner KM, Lee HC, Boppana SB, Carlo WA, Randolph DA. Incidence and Impact of CMV Infection in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2014;133:609–615.
37. Albanna EAE, El-latif RSA, Sharaf HA, Gohar MK, Ibrahim BM. Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in high risk neonates. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2013;5:1–7.
38. Reynolds DW, Stagno S, Hosty TS, Tiller M, Alford CA. Maternal Cytomegalovirus Excretion and Perinatal Infection. *New England Journal of Medicine*. 1973;289:1–5.
39. Yeager AS, Carl Grumet F, Hafleigh EB, Arvin AM, Bradley JS, Prober CG. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *The Journal of Pediatrics*. 1981;98:281–287.
40. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital CMV infection: neonatal morbidity and mortality. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1992;11:93–99.
41. Stagno S, Reynolds DW, Pass RF, Alford CA. Breast Milk and the Risk of Cytomegalovirus Infection. *New England Journal of Medicine*. 1980;302:1073–1076.
42. Vollmer B, Seibold-Weigener K, Schmitz-Salue C, Hamprecht K, Goelz R,

- Krageloh-Mann I, Speer C. Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004;23:322–327.
43. Kadambari S, Whittaker E, Lyall H. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in extremely premature infants: How best to manage? *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2020;105:334–339.
 44. Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, Schmid S, Bialek SR. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics*. 2013;131:1937–1945.
 45. Vochem M, Hamprecht K, Jahn G, Speer C. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1998;17:53–58.
 46. Dollard SC, Schleiss MR, Grosse SD. Public health and laboratory considerations regarding newborn screening for congenital cytomegalovirus. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2010;33:249–254.
 47. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, Landini MP, Faldella G. Neonatal Cytomegalovirus Blood Load and Risk of Sequelae in Symptomatic and Asymptomatic Congenitally Infected Newborns. *Pediatrics*. 2006;117:76–83.
 48. Lanzieri TM, Leung J, Caviness AC, Chung W, Flores M, Blum P, Bialek SR, Miller JA, Vinson SS, Turcich MR, Voigt RG, Demmler-Harrison G. Long-term outcomes of children with symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *Journal of Perinatology*. 2017;37:875–880.
 49. Kaneko M, Ohhashi M, Minematsu T, Muraoka J, Kusumoto K, Sameshima H. Maternal immunoglobulin G avidity as a diagnostic tool to identify pregnant women at risk of congenital cytomegalovirus infection. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2017;23:173–176.
 50. Williamson WD, Demmler GJ, Percy AK, Catlin FI. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 1992;90:862–866.
 51. Cannon MJ, Griffiths PD, Aston V, Rawlinson WD. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? *Reviews in Medical Virology*. 2014;24:291–307.
 52. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, u. a. Consensus recommendation for

- prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *The Lancet Regional Health - Europe*. 2024;40:1–11.
53. Usami SI, Kitoh R, Moteki H, Nishio SY, Kitano T, Kobayashi M, Shinagawa J, Yokota Y, Sugiyama K, Watanabe K. Etiology of single-sided deafness and asymmetrical hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica*. 2017;137:2–7.
 54. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: Advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Italian Journal of Pediatrics*. 2017;43:1–8.
 55. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, Sanchez PJ, Bernstein DI, Tolan RW, Novak Z, Chowdhury N, Britt WJ, Fowler KB. Saliva Polymerase-Chain-Reaction Assay for Cytomegalovirus Screening in Newborns. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364:2111–2118.
 56. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, Daly K, Doutré S, Gibson L, Giles ML, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasanthiran P, Schleiss MR, Shand AW, Van Zuylen WJ. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17:177–188.
 57. De Vries JJC, Van Der Eijk AA, Wolthers KC, u. a. Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Journal of Clinical Virology*. 2012;53(2):167–170. doi:10.1016/j.jcv.2011.11.006
 58. Leruez-Ville M, Vauloup-Fellous C, Couderc S, Parat S, Castel C, Avettand-Fenoel V, Guilleminot T, Grangeot-Keros L, Ville Y, Grabar S, Magny JF. Prospective Identification of Congenital Cytomegalovirus Infection in Newborns Using Real-Time Polymerase Chain Reaction Assays in Dried Blood Spots. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52:575–581.
 59. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *Journal of Clinical Virology*. 1999;14:57–66.
 60. Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection:

- diagnosis, management, and prevention. *F1000Research*. 2018;7:255.
61. Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF, Jacquemard F, Salomon LJ, Ville Y. Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2013;33:203–214.
 62. Leruez-Ville M, Ville Y. Optimum treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2016;14:479–488.
 63. Crumpacker CS. Ganciclovir. *New England Journal of Medicine*. 1996;335:721–729.
 64. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, Jacobs RF, Vaudry W, Pass RF, Soong SJ, Whitley RJ, Kimberlin DW. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *Journal of Clinical Virology*. 2009;46:22–26.
 65. Kimberlin DW, Lin C-Y, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, Jacobs RF, Vaudry W, Pass RF, Kell JM, Soong SJ, Whitley RJ. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *The Journal of Pediatrics*. 2003;143:16–25.
 66. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-boger R, Michales MG, Ahoury N, Englund JA, Estrada B, Jacobs RF, Romero JR, Sood SK, Whitworth MS, Abzug MJ, Caserta MT, Fowler S, Lujan-Zilbermann J, Storch GA, DeBiasi RL, Han Jy, Palmer A, Weiner LB, Bocchini JA, Dennehy PH, Finn A, Griffiths PD, Luck S, Gutierrez K, Halasa N, Homans J, Shane AL, Sharland M, Simonsen K, Vanchiere JA, Woods CR, Sabo DL, Aban I, Kuo H, James SH, Prichard MN, Griffin J, Giles D, Acosta EP, Whitley RJ. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2015;70:489–490.
 67. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) Berner R, Bialek R, Forster J, Härtel C, Heining U, Huppertz HI, Liese JF, Nadal D, Simon A. *Zytomegalie in DGPI Handbuch*. 7. Aufl. Georg Thieme Verlag; 2018:855.
 68. Abu Bakar A, Payne H, Tickner N, Muhd Helmi MA, Jacobs TG, Lyall H. Dosing, Toxicity and Drug Concentrations for Ganciclovir/Valganciclovir in Preterm and Low Birthweight Infants Treated for Cytomegalovirus.

- Angenommen in *Pediatric Infectious Disease Journal*. November 2024.
69. Schaefer MR, Holttum J, Olson M, Westenberg D, Rubin N, Schleiss MR, Nyholm J. Development and assessment of a prenatal cytomegalovirus (Cmv) educational survey: Implementation and impact in a metropolitan university-based clinic. *International Journal of Women's Health*. 2020;12:1205–1214.
 70. D'Antonio F, Marinceu D, Prasad S, Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valgacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2023;61:436–444.
 71. Contreras H, Wussow F, Fernández-Alarcón C, Bierle C, Nguyen J, Diamond DJ, Schleiss MR. MVA-vectored pentameric complex (PC) and gB vaccines improve pregnancy outcome after guinea pig CMV challenge, but only gB vaccine reduces vertical transmission. *Vaccines*. 2019;7:182.
 72. Bernstein DI, Munoz FM, Callahan ST, Rupp R, Wootton SH, Edwards KM, Turlex CB, Stanberry LR, Patel SM, McNeal MM, Pichon S, Amegashie C, Bellamy AR. Safety and efficacy of a cytomegalovirus glycoprotein B (gB) vaccine in adolescent girls: A randomized clinical trial. *Vaccine*. 2016;34:313–319.
 73. Pass RF. Development and evidence for efficacy of CMV glycoprotein B vaccine with MF59 adjuvant. *Journal of Clinical Virology*. 2009;46:73–76.
 74. Xie M, Tripathi T, Holmes NE, Hui L. Serological screening for cytomegalovirus during pregnancy: A systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *Prenatal Diagnosis*. 2023;43:959–967.
 75. Shah T, Luck S, Sharland M, Kadambari S, Heath P, Lyall H. Fifteen-minute consultation: Diagnosis and management of congenital CMV. *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*. 2016;101:232–235.
 76. Göpel W. Studienprotokoll Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk, German Neonatal Network (GNN). Universität Lübeck. 2008; Version 2.
 77. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, Schneider K. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2006;66:956–970.
 78. Höck M. β -Laktam-Antibiotika III: Carbapeneme. In: Suerbaum S, Buchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8. Aufl. Berlin; Springer-Verlag. 2016:737–740.

79. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of Pediatrics*. 1978;92:529–534.
80. Lottspeich F, Engels JW. *Nucleinsäureanalytik* In: *Bioanalytik*. 3. Aufl. Springer Spektrum; 2012:827
81. Thermo Fisher Scientific. Wichtige Informationen zur Real-Time PCR. <https://www.thermofisher.com/de/de/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/essentials-real-time-pcr.html#4>. Zugegriffen 29. Dezember 2024.
82. Ziemann M, Krueger S, Maier AB, Unmack A, Goerg S, Hennig H. High prevalence of cytomegalovirus DNA in plasma samples of blood donors in connection with seroconversion. *Transfusion*. 2007;47:1972–1983.
83. Humberg A, Leienbach V, Fortmann M, Rausch TK, Buxmann H, Müller A, Herting E, Härtel C, Göpel W. Prevalence of Congenital CMV Infection and Antiviral Therapy in Very-Low-Birth-Weight Infants: Observations of the German Neonatal Network. *Klinische Pädiatrie*. 2018;230:257-262.
84. Chou S, Dennison KM. Analysis of interstrain variation in cytomegalovirus glycoprotein B sequences encoding neutralization-related epitopes. *Journal of Infectious Diseases*. 1991;163:1229–1234.
85. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019 Geburtshilfe. 2020:54.
86. Bodéus M, Hubinont C, Goubau P. Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation. *Obstetrics & Gynecology*. 1999;93:658–660.
87. Iwasenko JM, Howard J, Arbuckle S, Graf N, Hall B, Craig ME, Rawlinson WD. Human cytomegalovirus infection is detected frequently in stillbirths and is associated with fetal thrombotic vasculopathy. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;203:1526–1533.
88. Lindholm K, O’Keefe M. Placental Cytomegalovirus Infection. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2019;143:639–642.
89. Jones CE, Bailey H, Bamford A, Calvert A, Dorey RB, Drysdale SB, Khalil A, Heath PT, Lyall H, Ralph KMI, Sapuan S, Vandrevalla T, Walter S, Whittaker E, Wood S. Managing challenges in congenital CMV: current thinking. *Archives of Disease in Childhood*. 2023;108:601–607.

90. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The Outcome of Congenital Cytomegalovirus Infection in Relation to Maternal Antibody Status. *The New England Journal of Medicine*. 1992;326:663–667.
91. Hokken-Koelega ACS, Van der Stehen M, Boguszewski MCS, Cianfarani S, Dahlgren J, Horikawa R, Mericq V, Rapaport R, Alherbish A, Braslavsky D, Charmandari E, Chernausek Steven D, Cutfield WS, Dauber A, Deeb A, Goedegebuure J, Hofman PL, Isganatis E, Jorge AA, Kanaka-Gantenbein C, Kashimada K, Khadilkar V, Luo XP, Mathai S, Nakano Y, Yau M. International Consensus Guideline on Small for Gestational Age: Etiology and Management From Infancy to Early Adulthood. *Endocrine Reviews*. 2023;44:539-565
92. Gwee A, Curtis N, Connell TG, Garland S, Daley AJ. Ganciclovir for the Treatment of Congenital Cytomegalovirus. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33:115.
93. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health*. 2014;128:399–403.
94. Prösch S, Lienicke UTA, Priemer C, Flunker G, Seide WF, Krüger DH, Wauer RR. Human Adenovirus and Human Cytomegalovirus Infections in Preterm Newborns : No Association with Bronchopulmonary Dysplasia. 2002;52:219–224.
95. Guo X, Ma D, Li R, Zhang R, Guo Y, Yu Z, Chen C. Association between viral infection and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pediatrics*. 2024;183:2965–2981.
96. Ogawa H, Suzutani T, Baba Y, Koyano S, Nozawa N, Ishibashi K, Fujieda K, Inoue N, Omori K. Etiology of Severe Sensorineural Hearing Loss in Children: Independent Impact of Congenital Cytomegalovirus Infection and *GJB2* Mutations. *The Journal of Infectious Diseases*. 2007;195:782–788.
97. Pippal SK, Bajaj N, Shandilya S, Singh S, Bharti R, Arjariya P. Comparative study of hearing loss in premature infants versus normal infants. *International Journal of Life Sciences Biotechnology and Pharma Research*. 2023;12:1136–1145.
98. Koyano S, Araki A, Hirano Y, u. a. Retrospective Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection Using Dried Umbilical Cords. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004;23(5):481–482.

99. Koyano S, Inoue N, Nagamori T, Yan H, Asanuma H, Yagyu K, Osaki M, Seiwa C, Fujieda K. Dried Umbilical Cords in the Retrospective Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection as a Cause of Developmental Delays. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48:93–95.
100. Ogawa H, Baba Y, Suzutani T, Inoue N, Fukushima E, Omori K. Congenital cytomegalovirus infection diagnosed by polymerase chain reaction with the use of preserved umbilical cord in sensorineural hearing loss children. *Laryngoscope*. 2006;116:1991–1994.
101. Albano MS, Ciubotariu R, Dobrila L, Tarnawski M, DeLeon M, Watanabe C, Krishnan S, Scaradavou A, Rubinstein P. Cytomegalovirus viral load in cord blood and impact of congenital infection on markers of hematopoietic progenitor cell potency. *Transfusion*. 2017;57:2768–2774.
102. Theiler RN, Caliendo AM, Pargman S, Raynor D, Berga S, McPheeters M, Jamieson DJ. Umbilical cord blood screening for cytomegalovirus DNA by quantitative PCR. *Journal of Clinical Virology*. 2006;37:313–316.
103. Inoue N, Koyano S. Evaluation of Screening Tests for congenital cytomegalovirus infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008;27:182–184.
104. Howson CP, Cedergren B, Giugliani R, Huhtinen P, Padilla CD, Palubiak CS, Santos MD, Schwartz IVD, Therrell BL, Umemoto A, Wang J, Zeng X, Zhao X, Zhong N, McCabe ERB . Universal newborn screening: A roadmap for action. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018;124:177–183.
105. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). *Bundesanzeiger AT*. 2023: 6-7.
106. Boppana SB, Ross SA, Novak Z, Shimamura M, Tolan Jr RW, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, Sánchez PJ, Bernstein DI, Britt WJ, Fowler KB. Dried Blood Spot Real-time Polymerase Chain Reaction Assays to Screen Newborns for Congenital Cytomegalovirus Infection. *Journal of the American Medical Association*. 2010;303:1375-1382.
107. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, Sánchez PJ, Stewart A, Bernstein DI, Feja K, Fowler KB, Boppana S. Newborn Dried Blood Spot Polymerase Chain Reaction to Identify Infants with Congenital Cytomegalovirus-Associated Sensorineural Hearing Loss. *Journal of*

- Pediatrics*. 2017;184:57-61.
108. Kim JH, Robles V, Weimer KED, Gehtland LM, Kucera KS. Improved Dried Blood Spot PCR Assay for Universal Congenital Cytomegalovirus Screening in Newborns. *Microbiology Spectrum*. 2023;11:e04041-22.
 109. Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodruff JL, Cox E, Mohamed LS, Choo DI, Boppana S. A Targeted Approach for Congenital Cytomegalovirus Screening Within Newborn Hearing Screening. *Pediatrics*. 2017;139:e20162128.
 110. Carrillo-Marquez M, Rohde B, Tomlinson R, u. a. Programmatic Congenital CMV Universal Screening Program. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4:23–24.
 111. Bühner C, Blankenstein O, Rossi R. Therapeutische Optionen bei konnataler Zytomegalievirus (CMV)-Infektion – Implikationen für die Einführung eines Screeningprogramms. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2020;224:71–78.
 112. del Rosal T, Baquero-Artigao F, Blázquez D, Noguera-Julian A, Moreno-Pérez D, Reyes A, Vilas J. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection beyond the neonatal period. *Journal of Clinical Virology*. 2012;55:72–74.
 113. Amir J, Attias J, Pardo J. Treatment of Late-Onset Hearing Loss in Infants With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clinical Pediatrics*. 2014;53:444–448.
 114. Villaverde S, Pedrero-Tomé R, Papaevangelou V, Syridou G, Karagiannidou S, Lyall H, Payne H, Frick MA, Soler-Palacín P, Baquero-Artigao F, Rodríguez-Molino P, Fortuny-Guasch C, Rios-Barnés M, Sánchez-Mateos M, Saavedra-Lozano J, Bringué X, Moliner E, Castells L, Muga O, Vives-Onos I, Gkentzi D, Lombardi G, Tagarro A, Colino E, Couceiro JA, Rojo P, de Vergas J, Blázquez-Gamero D. Antiviral Treatment and Risk of Hearing Loss in Asymptomatic and Mild Symptomatic Infants With Congenital Cytomegalovirus. *Pediatric Infectious Disease Journal*. Angenommen Oktober 2024.
 115. Chung PK, Schornagel FAJ, Soede W, Van Zwet EW, Kroes ACM, Oudesluys-Murphy AM, Vossen ACTM. Valganciclovir in Infants with Hearing Loss and Clinically Inapparent Congenital Cytomegalovirus Infection: A

- Nonrandomized Controlled Trial. *The Journal of Pediatrics*. 2024;268:113945.
116. Schmidtke C, Kuntz B, Starker A, Lampert T. Inanspruchnahme der Früherkennungsuntersuchungen für Kinder in Deutschland-Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2. *Journal of Health Monitoring*. 2018;3:68–77.

7 Anhang

7.1 Einverständniserklärung der Eltern



Einwilligungserklärung der GNN-Studie
Original verbleibt in der Studienzentrale



Studie „Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk (German Neonatal Network, GNN)“

Einwilligungserklärung

Ich habe die schriftliche Patientenernennungsinformation „Aufklärungsbogen für Eltern“ zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf der Studie, meine Rechten und Pflichten sowie die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt. Ich hatte die Gelegenheit, alle meine Fragen zu stellen. Diese wurden zufriedenstellend und vollständig beantwortet.

Hiermit erkläre/n ich/wir meine/unsere Einwilligung zur Teilnahme meines(r)/unseres(r) Kindes(r)

_____ geb. am _____
Vorname und Name des(r) Kindes/(r)

Wohnort: _____ in _____
Straße Nr. PLZ Stadt

an der Studie „Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk (German Neonatal Network, GNN)“.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme freiwillig ist und dass das Recht habe, diese jederzeit ohne eine Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung

Ich bin mit der Erhebung und Speicherung der in dem Aufklärungsbogen genannten Daten, insbesondere der sensiblen personenbezogenen Daten einverstanden. Ich wurde über die Möglichkeiten eines Auskunfts- sowie Widerspruchsrechtes informiert.

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der betreffenden personenbezogenen Daten bilden bei klinischen Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) sowie der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute klinische Praxis.

Wenn ich der Ansicht bin, dass die Verarbeitung der mich oder mein Kind betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DSGVO verstößt, habe ich ein Beschwerderecht bei den zuständigen Datenschutz-Aufsichtsbehörden. Meine Ansprechpartner in diesem Fall sind:

Der Datenschutzbeauftragte meines Studienzentrums/Klinikums:

Version IV 2022

Datenschutzbeauftragter UKSH, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck,
Tel. 0451/500-14180, E-Mail: datenschutzbeauftragter@uksh.de

Der Datenschutzbeauftragte des Leiters der klinischen Studie:
Datenschutzbeauftragter UKSH, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck,
Tel. 0451/500-14180, E-Mail: datenschutzbeauftragter@uksh.de

Die für Ihr Studienzentrum zuständige Datenschutz-Aufsichtsbehörde Ihres
Bundeslandes und gleichzeitig des Leiters der klinischen Studie:
Frau Marit Hansen, Holstenstraße 98, 24103 Kiel,
Tel. 0431 988-1200, E-Mail: mail@datenschutzzentrum.de

Ich bin darüber informiert worden, dass die Studienleitung und alle beteiligten Einrichtungen
die Daten vor fremdem Zugriff schützen und dass strengste Sicherheitsmaßnahmen zur
Minderung des Risikos einer Sicherheitsverletzung eingeleitet wurden.

Ort, Datum (- bitte eigenhändig -) Unterschrift der Mutter / gesetzliche/r Vertreter/in

Ort, Datum (- bitte eigenhändig -) Unterschrift der Vaters / gesetzliche/r Vertreter/in

Für den Fall, dass das Sorgerecht bei einer/m gesetzlichen Vertreter/in **allein** liegt:

Ich bestätige, dass ich das **alleinige** Sorgerecht trage.

Ich habe das Informationsgespräch geführt:

.....
Datum

.....
aufklärende/r Ärztin/Arzt
Name in Druckschrift

.....
aufklärende/r Ärztin/Arzt
Unterschrift

B-02-V4

GNN **Behandlung 2/3** Name Kind: _____
 Stand: Version 4, 05.02.2014

Klinik: _____ Nr.: _____
B 11

Geburtstag: _____ . _____ . _____

1. Prophylaktische Medikamente nein ja

Vitamin K : **nein** **ja** → **oral** **i.m.** **i.v.** **s.c.**

Teicoplanin/Vanco zur Sepsis-Prophylaxe

Fluconazol zur Pilzsepsis-Prophylaxe

Indomethacin zur Prophylaxe der IVH

Erythropeitlin zur Anämie-Prophylaxe

2. Antibiotische Therapie nein ja

Ampi/Amoxicillin Erythromycin Teicoplanin

Gentamicin Mezlocillin Cefuroxim

Tobramycin Meropenem Piperacillin

Cefotaxim Imipenem (Zienamit) Tazobactam

Vancocycin Metronidazol (Clorid) Flucloxacill.

andere Clarithromycin Ceftazidim

→ _____

3. Katecholamin-Therapie nein ja

Dopamin Dobutamin

Noradrenalin Adrenalin

4. Analgetika u. Sedativa nein ja

Paracetamol Midazolam Piritramid

Morphin Fentanyl Sulfentanil

Thiopental Phenobarbital Propofol

Pentobarbital Chloralhydrat Diazepam

andere

→ _____

5. Surfactantgabe nein ja

Wenn ja, bitte Anzahl und Darreichungsform angeben: _____ X

mit Sonde / Spontanatmung

mit Tubus

6. Diuretika nein ja

Furosemid (Lasix)

Hydrochlorothiazid

Spirolacton (Aldactone)

7. Inhalative Medikamente nein ja

Salbutamol Budesonid Atrovent

Furosemid Sultanol Flutide

NO Pulmicord

andere →

8. Transfusionen "bitte komplett ausfüllen" nein ja

	Keine	1x	2x	3x	Anzahl bei > 3 x :
Blut (EK):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FFP:	→ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TK:	→ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bei "ja" auch "Keine" ankreuzen, da freie Felder als "keine Angabe" geführt werden.

9. Atemanalept. Medikamente nein ja

Coffein Theophyllin Doxapram

Datenbogen des Kindes bitte ausfüllen und zusammen mit dem Bogen 3 (grün) nach Entlassung/Verlegung ohne wieder Aufnahme des Kindes an die Studienzentrale senden: Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Prof. Dr. W. Göpel, 23538 Lübeck

10. Sonstige Medikamente nein ja

Insulin Vitamine(nicht D) Phosphat

Eisen Zink Calcium

Indomethacin Ibuprofen Ca-Glycerolph.

Dexamethason Prednisolon Ca-Phosph.

Hydrocortison Acetylcystein NaCl

Ursodesoxycholsäure (Ursolak®) Nabic Ormeprazol

andere ↓ Sildenafil Ranitidin

11. Probiotika nein ja

Lactobacillus + Bifidobacterium (z.B. Inflan®)

Lactobacillus GG (z.B. Infectopharm LGG®)

E-coli (z.B. Mutaflor®)

andere ↓

12. Impfungen (stationär) nein ja

6-fach-Impfstoff (TDP;HiB,IPV,HB)

Pneumokokken-Konjugat

RSV passiv (Palivizumab)

andere Impfungen oder Immunglobuline ↓

13. Medik. Wg. NW abgesetzt? nein ja

wg. _____

14. Zentr.-venöse Katheter nein ja

Katheterart: ZVK NVK Silastik

Komplikationen?:

15. Arterielle Katheter nein ja

Nabel-Arterienkatheter

periphere Arterienkatheter

!!! Extremitätennekrosen? nein ja

16. Nahrungsaufbau

Beginn Nahrungsaufbau am _____ - Leberstag

Erstmals vollständig oral (150 ml/kg) _____ - Leberstag

Anzahl der Tage mit iv-Zugang _____ Tage

Nahrung	bei Entlassung	während Aufenth.
Muttermilch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spenderinnenmilch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FG-Nahrung (z.B. HuO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pre-Nahrung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nahrungs-Zusätze: ↓ ↓

Zusätze auf Station: _____

Zusätze bei Entlassung: _____

↓

Felder frei lassen, wenn keine Zusätze!

Von Lübeck auszufüllen:	Scann:	Eingabe:	Monitor:	korr. Eingabe:
-------------------------	--------	----------	----------	----------------

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:

 Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

8 Danksagung

Herr Prof. Göpel, ich möchte mich bei Ihnen herzlich für vieles Bedanken. Danke für den Themenvorschlag dieser Dissertation, danke für die gute Beratung und Betreuung, danke für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung, danke für Ihre Geduld mit mir und dass Sie mir bei all meine Fragen zur Fertigung der Dissertation weitergeholfen haben.

Einen weiteren Dank möchte ich an das gesamte Team des GNN richten, in welchem ich als Hiwi während des Studiums für einige Zeit mitarbeiten durfte. Es hat viel Freude gemacht in dieser kollegialen Atmosphäre ein Teil der großartigen Forschung über Frühgeborene in Deutschland zu sein.

Danke an Anja Graf für die gute Laboreinarbeitung und Mithilfe, es war eine lehrreiche, kurzweilige und schöne Zeit.

Danke an Prof. Malte Ziemann, dass Sie Ihr Wissen über die Untersuchung auf CMV-DNA mit uns geteilt haben und das Verfahren mit den Proben getestet haben.

Danke an Dr. Alexander Humberg, der die Publikation der Daten dieser Arbeit realisiert hat.

Ich danke meinen Eltern, dass Sie mir nicht nur im Rahmen meiner Ausbildung immer Vertrauen und Freiraum gegeben haben und ich mir ihrer Unterstützung immer sicher bin. Flügel und Wurzeln. Meiner Schwester danke ich dafür, dass sie mir immer zuhört ohne zu urteilen und viel Zeit erübrigt hat, um diese Arbeit Korrektur zu lesen. Das hat mir sehr geholfen.

Ich danke meinem Mann, der mir vor allem beim Endspurt dieses Marathons den Rücken freigehalten hat, während um uns herum das Leben getobt hat. Es ist schön, dass es dich gibt. Danke an meine Freunde und Schwiegereltern, mit denen ich Freud und Leid teilen kann.