

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

aus der
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Prof. Dr. Jan-Henning Klusmann

betreut an den
Main-Kinzig-Kliniken
Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

**Untersuchung zur Inzidenz kongenitaler Infektionen mit dem
Zytomegalievirus (CMV) bei retroviral-exponierten Neugeborenen**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Christina von Kietzell
aus Darmstadt

Frankfurt am Main, 2023

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem

Referent: Herr Priv. Doz. Dr. Horst Buxmann

Korreferent: Herr Prof. Dr. Dr. h.c. David Groneberg

Tag der mündlichen Prüfung: 04.09.2023

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	- 1 -
1.1 Die kongenitale Zytomegalievirus (cCMV)-Infektion	- 1 -
1.1.1 Symptomatik der cCMV-Infektion	- 2 -
1.1.2 Transmission des Zytomegalievirus	- 3 -
1.2 HIV-Infektion und Schwangerschaft.....	- 4 -
1.3 cCMV-Infektionen bei HIV-infizierten und bei HIV-exponierten Neugeborenen.....	- 7 -
1.4 Diagnostik der cCMV-Infektion.....	- 9 -
1.5 Therapie der cCMV-Infektion.....	- 11 -
1.6 Prävention der cCMV-Infektion.....	- 12 -
1.7 Einheitliches cCMV-Neugeborenen- <i>Screening</i>	- 12 -
1.8 Ziele dieser wissenschaftlichen Untersuchung.....	- 15 -
2 Studienablauf, Patientengut und Methoden	- 17 -
2.1 Studiendesign.....	- 17 -
2.2 Ethische Grundlagen zur Studie	- 17 -
2.3 Patientenpopulation	- 18 -
2.4 Fallzahlschätzung	- 19 -
2.5 Studienaufbau und -durchführung.....	- 19 -
2.5.1 Mundschleimhautabstrich zur Untersuchung auf CMV-DNA	- 23 -
2.5.2 Quantitative Polymerase-Kettenreaktion.....	- 23 -
2.6 Dokumentation der erhobenen Daten	- 24 -

2.7	Klinische Endpunkte	- 24 -
2.8	Auswertung der erhobenen Daten.....	- 25 -
3	Ergebnisse.....	- 27 -
3.1	Patientenkollektiv	- 27 -
3.2	Charakteristika der eingeschlossenen Neugeborenen	- 30 -
3.3	Charakteristika der HIV-infizierten Mütter	- 33 -
3.4	Analysen zur vertikalen HIV-Transmission	- 38 -
3.5	Analysen zu kongenitalen CMV-Infektionen	- 39 -
3.6	Fallbeschreibung des cCMV-infizierten Neonaten.....	- 42 -
4	Diskussion	- 44 -
4.1	Die Inzidenz im deutschen Vergleich	- 45 -
4.2	Die Inzidenz im europäischen und weltweiten Vergleich	- 48 -
4.3	Die Inzidenz im zeitlichen Verlauf	- 51 -
4.4	Die Inzidenz im Vergleich zu nicht-HIV-exponierten Neugeborenen	- 55 -
4.5	Charakteristika der HIV-exponierten Neugeborenen	- 58 -
4.6	Einordnung des Fallberichts der cCMV-Infektion	- 59 -
4.7	Sinnhaftigkeit des CMV-Neugeborenen- <i>Screenings</i>	- 61 -
4.7.1	Durchführbarkeit des <i>Screenings</i>	- 62 -
4.7.2	Prüfung der Kriterien nach Wilson und Jungner	- 63 -
4.7.3	<i>Screening</i> von HIV-exponierten Neugeborenen	- 68 -
4.7.4	Vergleich des universellen und selektiven <i>Screenings</i>	- 69 -
4.8	Limitationen und Stärken.....	- 70 -
4.9	Schlussfolgerung.....	- 71 -
4.10	Ausblick	- 72 -

5	Zusammenfassungen.....	- 74 -
5.1	Zusammenfassung.....	- 74 -
5.2	Summary.....	- 76 -
6	Literaturverzeichnis	- 78 -
7	Anhang	- 90 -
7.1	Case Report Form	- 90 -
8	Schriftliche Erklärung.....	- 93 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Schematische Darstellung des Studienaufbaus	- 22 -
Abbildung 2	Darstellung der Rekrutierung der Studienpopulation in den teilnehmenden Studienzentren	- 28 -
Abbildung 3	Gründe für Studienausschlüsse in Kategorien	- 29 -
Abbildung 4	Darstellung der Anzahl an Mundschleimhautabstrichen auf CMV-DNA in Abhängigkeit vom Lebensstag der Studienpatienten.....	- 29 -
Abbildung 5	Ethnische Abstammung der HIV-infizierten Mütter nach Kontinenten.....	- 34 -
Abbildung 6	Korrelation zwischen maternaler HIV-Viruslast und CD4-Status...	- 36 -
Abbildung 7	Medikamenten-Kombinationen der antiretroviralen Therapie HIV-infizierter Mütter kategorisiert nach Leitlinienempfehlungen	- 38 -
Abbildung 8	Ausschluss einer HIV-MTCT anhand der PCR- und Westernblot-Ergebnisse in den ersten Lebensmonaten	- 39 -
Abbildung 9	Ergebnisse des CMV-Screenings in den drei Studienzentren mit den jeweiligen relevanten prozentualen Anteilen	- 40 -
Abbildung 10	Überprüfung der Studienhypothese $H_0 = 2,7\%$ mittels Binomialtest in SPSS.....	- 41 -
Abbildung 11	Überprüfung der Studienhypothese $H_0 = 0,2\%$ und $H_0 = 0,5\%$ mittels Binomialtest in SPSS	- 41 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Charakteristika der analysierten Neugeborenen	- 31 -
Tabelle 2 Charakteristika der HIV-infizierten Mütter	- 35 -
Tabelle 3 Analyse der erhobenen Laborparameter HIV-infizierter Mütter.....	- 37 -

Abkürzungsverzeichnis

AABR.....	Automatisierte Hirnstammaudiometrie (<i>Automated Auditory Brainstem Response</i>)
AIDS.....	Erworbenes Immunschwächesyndrom (<i>Aquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
AWMF.....	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V
BB.....	Blutbild
cART	Antiretrovirale Kombinationstherapie (<i>combined Antiretroviral Therapy</i>)
cCMV	kongenitale Zytomegalievirus-Infektion (<i>congenital Cytomegalovirus-infection</i>)
CD4/8	<i>Cluster of Differentiation 4/8</i>
CMV.....	Zytogemalievirus (<i>Cytomegalovirus</i>)
DBS	Trockenblutkarte (<i>Dried Blood Spots</i>)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
GLDH.....	Glutamat-Dehydrogenase
GOT.....	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT.....	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HIV/ HI-Virus	Humanes Immundefizienz-Virus
IgG/IgM	Immunglobulin G/M
II	Integrase-Inhibitor

LBW	Neugeborenes mit niedrigem Geburtsgewicht (<i>Low Birth Weight</i>)
MTCT	Mutter-Kind-Transmission (<i>Mother-To-Child-Transmission</i>)
NNRTI.....	Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI.....	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
pCMV	postnatale Zytomegalievirus-Infektion (<i>postnatal Cytomegalovirus-infection</i>)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PI.....	Proteaseinhibitor
RNA.....	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>)
SARS-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom-Coronavirus-2
SGA	Mangelgeburt (<i>Small for Gestational Age</i>)
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
SSW	Schwangerschaftswoche
TEOAE	Transitorisch Evozierte Otoakustische Emissionen
VLBW	Neugeborenes mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (<i>Very Low Birth Weight</i>)
WB.....	Western-Blot
WHO.....	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organisation</i>)
ZNS.....	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Die kongenitale Zytomegalievirus (cCMV)-Infektion

Das Zytomegalievirus (CMV) ist weltweit die häufigste Ursache für eine kongenitale Infektionskrankheit und doch bleibt insbesondere diese Infektion häufig unerkannt.^{1(p86)} In Deutschland beträgt die Inzidenz von kongenitalen CMV(cCMV)-Infektionen gemäß dem „Handbuch der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie“ 0,2 % - 0,5 %.^{2(pp853-859)} Die Angaben variieren jedoch in Abhängigkeit von den untersuchten Populationen.^{3(p1520)} Studien aus afrikanischen Ländern verzeichnen deutlich höhere Zahlen an cCMV-Infektionen.^{1(pp87-90)} Für Südafrika beispielsweise wird die Inzidenz einer cCMV-Infektion bei bis zu 2,5 % aller Lebendgeburten angegeben.^{4(p1790)}

Das Zytomegalievirus gehört zur Gruppe der Herpesviren und wird auch als humanes Herpesvirus fünf bezeichnet.^{5(p1379)} 1956 wurde dieses Virus zum ersten Mal in einer Zellkultur isoliert.^{5(p1379),6(p23)} Das Zytomegalievirus kann sich nur im menschlichen Wirt replizieren und lebenslang im Menschen persistieren.^{6(p23)} Die Übertragung des Virus kann im Rahmen von aktiven Neuinfektionen und bei Re-Infektion mit einem anderen Virusstamm oder durch Reaktivierung des persistenten Virus erfolgen.^{6(p23),7(pp107-108)} Neuinfektionen werden horizontal z.B. durch Körperflüssigkeiten per Schmier- und Tröpfcheninfektion sowie vertikal übertragen.^{6(p24),7(pp107-108)} Der Nachweis einer CMV-Primärinfektion bei Erwachsenen erfolgt meist über die Serokonversion des spezifischen Immunglobulin G (IgG). Eine aktive CMV-Infektion kann durch CMV-DNA Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) aus Blut, Liquor, Urin, einem Schleimhautabstrich und anderen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden.^{2(pp853-859)}

Bei der Betrachtung der CMV-Infektion im Neugeborenen- und Säuglingsalter ist besonders die Unterscheidung der cCMV-Infektion gegenüber einer postnatalen CMV-(pCMV)-Infektion hervorzuheben. Die pCMV-Infektion ist erst ab der dritten Woche nach der Geburt im Urin nachzuweisen und wird meist über die Muttermilch übertragen.^{8(p255)} Immunkompetente Reifgeborene, bei denen eine pCMV-Infektion nachgewiesen wird, sind in der Regel klinisch asymptomatisch infiziert und haben in den meisten Fällen keine Langzeitfolgen.^{8(p255)} Anders ist das gesundheitliche Risiko Neugeborener, die eine cCMV-Infektion erleiden. Diese zeigen häufiger Symptome der Infektion und

können schwere Langzeitfolgen davontragen.^{8(p248)} So ist eine cCMV-Infektion die häufigste nicht-genetische Ursache für eine sensorineurale Hörstörung, ein häufiger Grund für neurologische Entwicklungsdefizite und kann in einzelnen Fällen auch zum Tod des Neugeborenen führen.^{1(pp86-87)} Nicht selten wird die cCMV-Infektion in der medizinischen Versorgung jedoch nicht in die differentialdiagnostischen Überlegungen mit einbezogen und Folgen der cCMV-Infektion unterschätzt.^{1(p86)} Daher widmen sich zahlreiche Forscher weltweit dieser speziellen Infektionskrankheit und bemühen sich die Folgen der cCMV-Infektion wissenschaftlich detailliert herauszuarbeiten. Aufgrund der gravierenden gesundheitlichen Auswirkungen dieser Infektion auf die Entwicklung der betroffenen Kinder und die enormen Auswirkungen auch auf deren Familien intensivieren viele Wissenschaftler ihre Arbeit im Gesundheitswesen für diese häufige Erkrankung im Neugeborenenalter.^{1(pp86-96)} Die vorliegende Arbeit analysiert die Häufigkeit von cCMV-Infektionen im besonders vulnerablen Patientenkollektiv der retroviral exponierten Neugeborenen.

1.1.1 Symptomatik der cCMV-Infektion

Die klinischen Symptome von cCMV-Infektionen sind sehr variabel und vielfältig. Während der Schwangerschaft kann es zur Oligo- und Polyhydramnion, Plazentaverdickung, zum Hydrops fetalis sowie Abort kommen.^{9(p47)} Postnatal können sich verschiedenste Ausprägungen zeigen.^{9(p47)} Kinder können Gedeihstörungen aufweisen.^{9(p47)} Aus neurologischer Sicht kann es zur Mikrozephalie und zu zerebralen Anfällen kommen, das Kind kann mental und motorisch retardiert sein.^{9(p47)} In der Schädelsonographie können sich lentiko-striatale Vaskulopathien, Migrations- und Gyrierungsstörungen oder eine postenzephalitische Atrophie des Gehirns zeigen.^{9(p47)} Zudem werden zystische Infarkte und Gliosen mit Kalkeinlagerung beschrieben.^{9(p47)} In etwa 10 - 15 % der betroffenen Kinder kommt es im Verlauf zu Hörstörungen. Sehstörungen nach Chorioretinitis, Katarakt und Schäden am Nervus opticus sind als Symptome von cCMV-Infektionen beschrieben.^{9(p47)} Inneren Organe können durch die cCMV-Infektion ebenfalls geschädigt werden.^{9(p47)} Es kann zur Hepatitis mit begleitenden Aszites und Ikterus, zur Pneumonie mit Pleura- und Perikarderguss oder zur Enteritis kommen.^{9(p47)} Als Folge sind auch Effloreszenzen wie Petechien und sogenannte Blueberry-Muffin-Spots beschrieben.^{9(p47)} Im Blutbild können sich eine Neutropenie, Lymphozytose, Thrombozytopenie, Anämie, und bei den Werten

der klinischen Chemie direkte Hyperbilirubinämie oder Transaminaseerhöhungen abbilden.^{9(p47)}

Primär symptomatische cCMV-Infektionen treten in 10 – 15 % aller cCMV-Fälle auf. Von diesen symptomatisch cCMV-infizierten Neugeborenen sind Letalitätsraten bis 10 % beschrieben und bis zu 90 % der überlebenden Säuglinge leiden an Langzeitfolgen.*

Auch zunächst klinisch asymptomatisch cCMV-infizierte Neugeborene können im Verlauf klinische Auffälligkeiten zeigen, denn gesundheitliche Beeinträchtigungen können sich nach einer cCMV-Infektion in einer Größenordnung von bis zu 25 % erst im Verlauf manifestieren.^{7(pp108-112),10(p3)}

1.1.2 Transmission des Zytomegalievirus

Das Zytomegalievirus wird bei der cCMV-Infektion durch materno-fetale, intrauterine Transmission während der Schwangerschaft auf das Ungeborene übertragen.^{5(p1380)} Die Wahrscheinlichkeit einer Transmission des Zytomegalievirus auf das ungeborene Kind ist dabei von verschiedenen Faktoren abhängig.**

Zunächst wird als Faktor der Infektionsstatus der Schwangeren betrachtet. Eine Transmission des Zytomegalievirus kann nach Neuinfektion in der Schwangerschaft oder nach Reaktivierung bzw. Reinfektion mit einem anderen Stamm des Zytomegalievirus während der Schwangerschaft erfolgen.^{5(p1381)} Bei einer cCMV-Infektion nach Neuinfektion der Schwangeren, d.h. nach CMV-Serokonversion in der Schwangerschaft, spricht man von einer primären cCMV-Infektion.^{5(pp1380-1382)} In der Schwangerschaft zeigt sich bei 0,5 % - 1,5 % der Frauen eine Serokonversion.^{7(p108)} Die Transmissionsrate beträgt über die gesamte Schwangerschaft betrachtet 30 % – 40 %. Die Transmissionsrate liegt zu Beginn der Schwangerschaft deutlich darunter und steigt im dritten Trimenon auf bis zu 60 % an.^{5(p1382),11(pp737-738)} Eine sekundäre cCMV-Infektion liegt vor, wenn eine cCMV-Infektion beim Neugeborenen nach einer Reaktivierung oder Reinfektion der Mutter mit

* 2(p1382),5(pp835-859),7(pp108-112)

** 5(p1381),11(pp737-738),12(p270)

dem Zytomegalievirus in der Pränatalperiode aufgetreten ist, d.h. wenn im Serum der Mutter bereits vor der Schwangerschaft CMV-IgG nachweisbar war.^{5(p1381)} Die Seroprävalenz von CMV bei Schwangeren liegt in Deutschland bei ca. 42 %, variiert jedoch stark je nach sozioökonomischen Status zwischen 33,7 % und 91,8 %.^{13(pp305-306)} Bei einer sekundären cCMV Infektion ist das Risiko der Transmission geringer.^{5(pp1381-1384),11(p737)} Die Transmissionsrate liegt in diesem Fall bei ungefähr 1 %, wobei die Infektion häufiger asymptomatisch verläuft, aber auch zu Folgeschäden führen kann.^{5(pp1381-1383)}

Für eine cCMV-Infektion ist zudem der Zeitpunkt der maternalen Infektion in der Schwangerschaft bedeutend.^{11(pp737-738)} Im letzten Trimenon ist die intrauterine Transmissionsrate am höchsten, während die Rate im ersten Trimenon deutlich geringer ausfällt.^{11(pp737-738)} Bei cCMV Transmissionen in der Frühschwangerschaft fallen die Folgeschäden der cCMV-Infektion meist schwerer aus, während im dritten Trimenon zwar eine höhere Infektionsrate zu vermerken ist, die Kinder jedoch deutlich weniger häufig Folgeschäden davontragen.^{11(pp737-738)}

Konkrete Risikofaktoren für eine cCMV-Infektion sind gemäß der aktuellen Studienlage ein niedriger sozioökonomischer Status der leiblichen Mutter, Frühgeburtlichkeit und Behandlung auf einer Neugeborenenintensivstation.^{12(p270)} Zudem gilt eine CMV-Infektion einer bereits mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV, HI-Virus) infizierten Schwangeren als Risikofaktoren für eine cCMV-Infektion.^{12(p270)}

1.2 HIV-Infektion und Schwangerschaft

Das HI-Virus ist ein Ribonukleinsäure-(RNA)-Virus und gehört zur Gruppe der Retroviren. Es wird durch sexuelle Kontakte und parenterale Wege übertragen.^{2(pp539-556)} Eine Infektion mit dem HI-Virus führt nach einer asymptomatischen Latenzphase durch eine zunehmende Abnahme spezieller Zellen des Immunsystems, den *Cluster of Differentiation 4*-(CD4)-positiven Zellen, zu einem Immundefekt und dem klinischen

Auftreten von opportunistischen Infektionen sowie Malignomen, die das Endstadium *Aquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) definieren können.*

Durch eine konsequente kombinierte antiretrovirale Therapie (cART) kann die Immunkompetenz wiederhergestellt und dadurch die Morbidität und Mortalität der Erkrankung deutlich reduziert werden.^{2(pp539-556)} Die Viruslast kann durch die Therapie unterhalb der Nachweisgrenze gesenkt werden, die Lebenserwartung eines HIV-Infizierten entspricht dadurch fast der durchschnittlichen Lebenserwartung nicht HIV-infizierter Menschen und das Risiko einer Übertragung des Virus auf andere Menschen kann deutlich reduziert werden.^{15(p77)} Zur Therapie werden meist drei Medikamente der verschiedenen Wirkstoffklassen Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Protease-Inhibitoren (PI) und Integrase-Inhibitoren (II) sowie *Entry*-Inhibitoren verwendet.^{15(p79)} In den letzten Jahren finden vermehrt duale Therapien mit nur noch zwei dieser Wirkstoffe Anwendung, jedoch besteht die Gefahr, dass bei einer solchen Therapie die Viruslast nicht dauerhaft unterhalb der Nachweisgrenze bleibt.^{15(p82)} Neuere Wirkstoffe werden als effektiver mit hoher Resistenzbarriere beschrieben.^{15(p82)}

In der Schwangerschaft wird gemäß der Leitlinie der „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.“ (AWMF) mit dem Titel „HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen“ Stand 09/2020 weiterhin eine antiretrovirale Kombination aus einer Zweifach-Nukleosid-/Nukleotid-Kombination mit einem NNRTI, einem Proteaseinhibitor oder einem Integraseinhibitor empfohlen.^{16(pp8-9)} Bei einer Therapie in der Schwangerschaft ist zu beachten, dass die meisten Wirkstoffe hierfür nicht zugelassen sind und eine Aufklärung hierüber ebenso wie über potentielle unerwünschte Wirkungen wie z.B. eine etwaig erhöhte Fehlbildungsrate erfolgen sollte.^{16(pp9-12)}

In Deutschland werden in einem Jahr etwa 250 HIV-exponierte Kinder geboren.^{14(p18)} Die Schwangerschaft mit einer HIV-Infektion gilt als Risikoschwangerschaft und birgt ein

* 2(pp539-556),14(pp18-19).

erhöhtes Risiko für Gestationsdiabetes, intrauterine Wachstumsretardierung, Co-Infektionen und fraglich auch Frühgeburtlichkeit.^{16(pp7-8),17(pp27-30)} Eine vertikale Mutter-Kind-Transmission (MTCT) des HI-Virus erfolgt ohne medizinische Intervention in 15 % – 25 % der Fälle.^{16(p3)} In Deutschland liegt die vertikale Transmissionsrate bei vollständiger Transmissionsprophylaxe unter 1 %.^{14(p18),16(p3)} Um eine MTCT des HI-Virus zu vermeiden, gelten die antiretrovirale Therapie der Schwangeren, die Wahl des Geburtsmodus, eine intrapartale Expositionsprophylaxe des Neugeborenen, eine postnatale Expositionsprophylaxe des Neugeborenen und der Stillverzicht als suffiziente Maßnahmen.^{16(8,15-21)}

Der Beginn einer ART in der Schwangerschaft soll frühestmöglich erfolgen, sofern diese nicht bereits vor der Schwangerschaft etabliert wurde.^{16(8,13)} Darüber hinaus werden zusätzliche Untersuchungen zur regulären Schwangerschaftsvorsorge empfohlen und die HI-Viruslast sowie die CD4-Zellzahl sollte spätestens alle zwei Monate bestimmt werden.^{16(p8)}

Die erste Risiko-Einschätzung zur MTCT erfolgt zwischen der 33. und 36. Schwangerschaftswoche (SSW) anhand der Viruslast.^{16(8,15-17)} Demnach werden Geburtsmodus und notwendige Expositionsprophylaxen festgelegt.^{16(pp15-17)} Liegt die Viruslast vor und während der Geburt unterhalb 50 Kopien / ml und ist von einem niedrigen Transmissionsrisiko aus Sicht des Behandlers auszugehen, so kann eine vaginale Entbindung erfolgen.^{16(p15)} Postnatal wird dem Neugeborenen in der Regel eine Expositionsprophylaxe mit oralen Zidovudin-Gaben über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen verabreicht.^{16(pp15-18)} In Sonderfällen kann laut AWMF-Leitlinie Stand 09 / 2020 zudem ganz auf die postnatale Expositionsprophylaxe verzichtet werden.^{16(p15)} Liegt die Viruslast zwischen 50 Kopien / ml und 1000 Kopien / ml, so wird ab der 37. SSW eine primäre Sectio als Entbindungsmodus empfohlen.^{16(p16)} Zusätzlich soll eine intrapartale Expositionsprophylaxe mittels intravenöser Zidovudingabe erfolgen.^{16(p16)} Die postnatale Expositionsprophylaxe beim Neugeborenen wird in diesem Fall für vier Wochen durchgeführt.^{16(pp16-18)} Sollte die Viruslast über 1000 Kopien / ml liegen, wird zudem eine erweiterte postnatale Expositionsprophylaxe mit einer Zidovudin-Gabe für sechs Wochen und eine zusätzliche Nevirapin-Gabe erwogen.^{16(pp17-18)}

Nach der Geburt wurde bis 2020 in Deutschland ein Stillverzicht empfohlen.^{16(pp21-22),18(p20)} Die *World Health Organisation* (WHO) nennt in ihren Richtlinien das Stillen als Ernährungsform, sofern kein Stillverzicht durch nationale Instanzen empfohlen wird und

eine alternative Ernährung des Kindes sichergestellt werden kann.^{19(p125)} In der Fassung der deutschen AWMF-Leitlinie von 09 / 2020 wird aufgrund der großen Bedeutung des Stillens für Mutter und Säugling zum ersten Mal das Stillen als mögliche Ernährungsform aufgeführt. Voraussetzung für das Stillen ist, dass die mütterliche Viruslast idealerweise während der gesamten Schwangerschaft <50 Kopien / ml beträgt, die Mutter zuverlässig die ART einnimmt und zu regelmäßigen Kontrollen beim HIV-Behandler erscheint.^{16(pp16-18)} Bei einer Viruslast >50 Kopien / ml wird weiterhin ein Stillverzicht empfohlen, um das Risiko einer MTCT des HI-Virus zu minimieren.^{16(pp16-18)}

Eine MTCT des HI-Virus kann bei nicht-gestillten Kindern leitlinienkonform nach zwei negativen HIV-PCR-Testungen im Alter von einem und drei Monaten ausgeschlossen werden.^{16(p25),20(p9)} Dabei besteht bei einer negativen HIV-PCR im Lebensalter zwischen vier bis sechs Wochen eine Sicherheit von über 90 % und ab dem dritten Lebensmonat von fast 100 %.^{16(p25),20(p9)} Alternativ kann ein negativer HIV-*Western-Blot* (WB) bei normwertigen Immunglobulinen zum Ausschluss einer vertikalen HIV-Infektion bei nicht-gestillten-Kindern herangezogen werden.^{16(p25)} Der kindliche HIV-WB ist postnatal zunächst positiv. Hierbei persistieren diaplazentar übertragene, maternal HIV-spezifische IgG Antikörper, die bis zu 24 Monate nachgewiesen werden können.^{14(p19)}

1.3 cCMV-Infektionen bei HIV-infizierten und bei HIV-exponierten Neugeborenen

Besonders häufig wird eine cCMV-Infektion bei HIV-Co-infizierten Neugeborenen gefunden.^{21(p190)} Bei vorliegender HIV-CMV-Co-Infektion wird ein schwerer Krankheitsverlauf beschrieben.^{22(pp16-18)} Eine höhere CMV-Viruslast, eine längere Nachweisbarkeit von Zytomegalieviren im Plasma, eine schnellere Progression der HIV-Infektion sowie eine erhöhte Sterblichkeit sind mit HIV-CMV-Co-Infektionen assoziiert.^{22(pp16-21)}

Im Gegensatz zu den nicht-exponierten Neugeborenen erleiden HIV-exponierte Neugeborene häufiger eine cCMV-Infektion als Folge einer maternalen nicht-primären CMV-Infektion, d.h. eine cCMV-Infektion nach Reaktivierung oder Reinfektion der Mutter mit dem Zytomegalievirus während der Schwangerschaft.^{23(p69)} Die korrespondierenden HIV-infizierten Mütter sind zu > 90 % seropositiv für CMV, sodass eine primäre CMV-Infektion in der Schwangerschaft in dieser Population eher selten ist.^{3(p1523)}

Insgesamt erkranken retroviral-exponierte Neugeborene häufiger an einer cCMV Infektion als nicht-retroviral-exponierte Neugeborene.^{1(p89)} Die Inzidenz von cCMV-Infektionen bei HIV exponierten Neugeborenen wird mit 2,3 % - 11,4 % angegeben und ist somit wesentlich höher als die Inzidenz der cCMV-Infektion bei Neugeborenen ohne HIV-Exposition.* In wissenschaftlichen Arbeiten wird davon ausgegangen, dass durch die schwangerschaftsbedingte Immunsuppression in Kombination mit der hohen CMV-Seroprävalenz der HIV-infizierten Schwangeren eine sekundär aktive CMV-Infektion mit Transmission auf das ungeborene Kind begünstigt wird.** Zusätzlich scheint eine noch nicht diagnostizierte und damit unbehandelten HIV-Infektion der Schwangeren eine Reinfektion oder Reaktivierung von CMV zu begünstigen.^{26(p6)} Unterstützt wird diese These durch eine höhere cCMV-Infektionsrate bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft die HIV-Diagnose erhielten.^{25(pp915-917)} Auch niedrige CD4-Zellzahlen (< 200 / mm³) in der Schwangerschaft, die mit einem schlechteren Immunstatus der HIV-infizierten Schwangeren einhergehen, zeigten bei Untersuchungen eine Korrelation mit erhöhten cCMV-Infektionsraten der Neugeborenen.*** Andere Studien konnten weder eine HIV-Transmission noch eine cCMV-Transmission an das ungeborene Kind mit niedrigen CD4-Werten der Schwangeren korrelieren.**** Insgesamt erscheint die mütterliche cART einen protektiven Effekt gegenüber einer cCMV-Infektion auszuüben.^{3(p1519)} Die cCMV-Inzidenz fällt höher aus, sobald die cART im späteren Schwangerschaftsverlauf begonnen wird.^{3(p1519)} Auch eine niedrigere HIV-Viruslast ist mit einer geringeren cCMV-Inzidenz assoziiert.^{26(pp1019-1021)}

Bei Differenzierung der cCMV-Infektionszahlen HIV-infizierter und HIV-exponierter Neugeborener zeigen sich unterschiedliche Inzidenzen.^{26(pp1019-1021)} So liegt die Inzidenz einer cCMV-Infektion bei HIV-uninfizierten, exponierten Neugeborenen zwischen 2 % und 4,5 %.***** Bei einer cCMV-HIV-Co-Infektion liegt die Inzidenz zwischen 4,5 %

* 3(p1519),4(pp1790-1791),24(p1103),25(pp915-917),26(pp1019-1021),27(p882),28(p1469),29(pp286-287),30(p731),31(pp2-4)

** 3(p1523),26(pp1019-1021)

*** 3(p1523),28(pp1469-1470)

**** 4(p1791),26(pp1019-1021)

***** 25(pp915-917),26(pp1019-1021)

und 18 %.^{26(pp1019-1021),32(p78)} Daraus folgt, dass HIV-infizierte gegenüber HIV-exponierten Kindern eine höhere Rate an cCMV-Infektionen aufweisen.* Eine Begründung für die unterschiedlichen Inzidenzen scheint unter anderem ein Synergismus zwischen dem HIV-Virus und dem Zytomegalievirus zu sein.^{26(pp1019-1021)} Die synergistische Wirkung der beiden Viren wird auf verschiedene Mechanismen zurückgeführt.** Zum einen soll CMV die Empfindlichkeit für eine HIV-Infektionen über Botenstoffe sowie zelluläre Mechanismen erhöhen.^{26(pp1019-1021)} Zum anderen können beide Viren die Genexpression und Virusreplikation des anderen Virus stimulieren. Weiterhin können beide Viren ähnliche Zellen infiltrieren.^{26(pp1019-1021)} Mehrere wissenschaftliche Arbeiten nehmen eine leichtere plazentare Übertragung des einen Virus durch das andere Virus an.**1*

Der beschriebene Synergismus könnte auch im Zusammenhang mit dem Einfluss der cART auf eine cCMV-Infektion stehen. Es wird angenommen, dass die cART auch gegen das Zytomegalievirus wirksam ist.**** In vitro Versuche zeigten, dass einige Medikamente, die im Rahmen der cART eingesetzt werden, antivirale Eigenschaften gegen das Zytomegalievirus aufweisen.^{34(pp5-6)} So wurde bei II in vitro eine Anti-CMV-Aktivität beschrieben.^{34(pp4-6)} Bei anderen antiretroviralen Medikamenten und in vivo konnte eine solche Eigenschaft bisher nicht nachgewiesen werden.^{35(p86)} Auch bei einem PI, Nelfinavir, wurde in vitro die Inhibition der CMV-Replikation festgestellt, in einer klinischen Studie konnte die Inzidenz der cCMV-Infektion jedoch nicht durch das Medikament gesenkt werden.^{36(pp1053-1054)}

1.4 Diagnostik der cCMV-Infektion

Besteht der Verdacht auf eine cCMV-Infektion, sollte zum Nachweis ein Mundschleimhautabstrich oder eine Urinprobe zur Untersuchung auf CMV-DNA mittels PCR bzw. eine Viruskultur herangezogen werden.^{8(p251)} Im klinischen Alltag wird als Goldstandar-

* 4(p1791),21(pp190-191),24(p1103),25(pp915-917),26(p1791),32(p78)

** 26(pp1019-1021),33(pp209-2011)

*** 22(pp16-18),26(pp1019-1021)

**** 25(pp915-917),26(pp1019-1021)

tuntersuchung häufig Urin gewonnen, wobei die Gewinnung eines Mundschleimhautabstrichs praktikabler ist.^{37(pp2116-2117)} Bei Bevorzugung der Trockenblutkarte für eine Screening-Untersuchung wurde alternativ die CMV-PCR-Untersuchung aus Speichel auf dieser Karte als hoch sensitiv und spezifisch beschrieben.^{38(pp104-337)}

Eine Untersuchung auf eine cCMV-Infektion ist nur innerhalb der ersten drei Lebenswochen zielführend.^{8(p251)} Nach der dritten Lebenswoche ist eine Unterscheidung zur pCMV-Infektion nicht mehr möglich.^{8(pp251-255)} Zur Diagnose einer cCMV-Infektion nach der dritten Lebenswoche kann oftmals nur noch auf die Neugeborenen-*Screening*-Karte zurückgegriffen werden.^{5(p1388)} Hierbei ist zu erwähnen, dass die PCR aus Trockenblutkarten, in der Literatur auch *Dried blood Spots* (DBS) genannt, eine geringere Sensitivität zum Nachweis einer cCMV-Infektion aufweist und daher cCMV-Infektionen mit dieser Methode übersehen werden können.^{39(p1380)} Erschwert wird die rückwirkende Diagnostik einer cCMV-Infektion zudem durch die in Deutschland vorgeschriebene Vernichtung der DBS-*Screening*-Karten nach spätestens drei Monaten gemäß der Kinder-Richtlinie §27.3 „Dokumentation der Laborleistung“. ^{40(p48)} Spätere Entwicklungsstörungen oder gesundheitliche Beeinträchtigung können demzufolge nicht mehr auf eine cCMV-Infektion im Neugeborenenalter zurückgeführt werden, sodass die Prävalenz und die Bedeutung der cCMV-Infektion mitunter unterschätzt wird.^{5(p1388)}

Sobald eine kongenitale Infektion mit CMV im Neugeborenenalter durch einen Mundschleimhautabstrich nachgewiesen wird, ist eine Bestätigung der Infektion mittels einer Urinprobe erforderlich.^{7(p112)} Bei bestätigter cCMV-Infektion ist eine detaillierte Untersuchung des Neugeborenen notwendig, um eventuell vorliegende Symptome der Infektion zu erkennen. Neben einer ausführlichen klinischen Untersuchung des Kindes ist eine Blutentnahme inklusive der Bestimmung von großem Blutbild, klinischer Chemie, Gerinnungsparametern und Untersuchung auf CMV-Desoxyribonukleinsäure(-DNA) im Blut durchzuführen.^{8(p251)} Ultraschalluntersuchungen des Schädels und des Abdomens können Pathologien der Organe aufzeigen.^{8(p252)} Zudem sollte ggf. Liquor auf CMV-DNA untersucht werden.^{8(p252)} Besonders wichtig ist auch die augenärztliche und pädaudiologische Untersuchung auf Defizite.^{8(p252)}

1.5 Therapie der cCMV-Infektion

Zur Therapie einer cCMV-Infektion existiert in Deutschland kein zugelassenes Medikament.^{7(p115)} Eine Möglichkeit der Therapie besteht durch eine *Off-Label* Behandlung mit Ganciclovir oder Valganciclovir.^{8(pp253-254)} Diese soll bei Symptomen des zentralen Nervensystems (ZNS) oder multipler Organmanifestation sowie lebensbedrohlichen Zuständen und einer anhaltend hohen Viruslast angeboten werden.^{7(p115),8(pp252-253)} Eine Therapie ist stets eine Einzelfallentscheidung.^{7(p115),8(p252)} In einem Aufklärungsgespräch über den Nutzen und die Risiken dieser Therapie sollte das Nebenwirkungsprofil dieser Medikamente beschrieben werden.^{7(pp115-116)} Als Nebenwirkungen der Therapie werden eine Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie als toxische Folgen aufgeführt, hinzu kommt eine mögliche Hepato- und Nephrotoxizität.^{5(p1390),41(p234)} Auch eine Mutagenität, Teratogenität und Kanzerogenität wurden im Tierversuch bei hohen Dosen beschrieben.^{5(p1389),41(p234)} Dem gegenüber steht der positive Effekt einer antiviralen Therapie. So wurde in verschiedenen Studien eine Stabilisierung, teilweise sogar eine Verbesserung des Hörvermögens und der Entwicklung der behandelten Kinder erzielt.^{5(p1385),42(pp934-935)} Aktuell werden jedoch für diese besondere Altersgruppe Phase-III-Studien zu Valganciclovir durchgeführt, sodass im weiteren Verlauf neue Erkenntnisse zu erwarten sind.^{43(pp2-6)}

Die antivirale Therapie gegen CMV sollte möglichst frühzeitig nach der Geburt, jedoch innerhalb der ersten vier Lebenswochen für insgesamt sechs Monate erfolgen.^{7(p115),41(p234)} Ganciclovir (GCV) sollte bei Neugeborenen aufgrund seines alkalischen pHs von 11 möglichst über einen zentralen Venenkatheter appliziert werden. Aufgrund der hierdurch bedingten Sepsisgefahr wird GCV vorwiegend nur bei kritisch kranken Kindern oder bei nicht ausreichender enteraler Aufnahme verwendet.^{8(pp253-254)} Eine Therapie bei asymptomatischer Infektion mit dem Zytomegalievirus wird derzeit nicht empfohlen.^{8(p252)} Der Nutzen einer Therapie nach der vierten Lebenswoche konnte bisher nicht belegt werden und wird daher ebenfalls nicht empfohlen.^{7(p115)}

Trotz frühzeitiger antiviraler Therapie sind spätere gesundheitliche Beeinträchtigungen der Patienten im Zusammenhang mit ihrer durchgemachten cCMV-Infektion nicht ausgeschlossen.^{8(p254)}

Auch bei asymptomatischen cCMV-Infektionen kommt es, wie bereits beschrieben, in 5 % – 10 % der Fälle zu Folgeschäden.^{11(p737)} Aus diesem Grund werden für alle Kinder mit cCMV-Infektion Nachuntersuchungen empfohlen. Entwicklungsneurologische Untersuchung sollten im ersten Lebensjahr alle drei Monate, bis zum dritten Lebensjahr halbjährlich und vom dritten Lebensjahr bis zum Schulalter jährlich erfolgen. Zudem werden regelmäßige pädaudiologische und augenärztliche Untersuchung bis zum dritten Lebensjahr empfohlen.^{7(p115),8(p255)}

1.6 Prävention der cCMV-Infektion

Bei Betrachtung dieser gesundheitlichen Auswirkungen und den bedingten Therapiemöglichkeiten, scheint die Primärprävention aktuell einen hohen Stellenwert in Bezug auf cCMV-Infektionen aufzuweisen. Eine Möglichkeit zur Vermeidung von cCMV-Infektionen liegt in der Entwicklung eines Impfstoffes gegen das Zytomegalievirus, jedoch befindet sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein Impfstoff auf dem Markt.^{7(p116),44(p127)}

Bis zur Einführung eines Impfstoffes ist die einzige Methode der Primärprävention die Aufklärung über CMV und die schützenden Hygieneregeln für Schwangere.^{45(p422)} Bei Einhaltung dieser Regeln kann das Risiko einer Erstinfektion mit CMV während der Schwangerschaft deutlich reduziert werden.^{46(p1209)} Da jedoch zwischen 33,7 % und 91,8 % der Bevölkerung bereits eine CMV-Infektion durchgemacht haben und eine Infektion des Ungeborenen auch bei Reaktivierung möglich ist, profitieren nicht alle ungeborenen Kinder von diesen Maßnahmen.^{13(pp305-306)}

Maßnahmen zur Sekundärprävention in der Schwangerschaft, wie die Gabe von Hyperimmunglobulinen oder eine Therapie mit Valaciclovir bei maternaler CMV-Primärinfektion, werden auf Basis der aktuellen Studienlage nicht generell empfohlen.^{7(p116)} Eine Methode zur Tertiärprävention stellt ein Neugeborenen-*Screening* auf cCMV-Infektionen dar, welches kontrovers diskutiert wird.^{7(p116)}

1.7 Einheitliches cCMV-Neugeborenen-*Screening*

Bereits in den Konsensus-Empfehlungen der fünften Internationalen kongenitalen Zytomegalievirus-Konferenz im Jahr 2015 wurde ein universelles Neugeborenen-*Screening* auf eine cCMV-Infektion empfohlen.^{47(p178)}

Ein Neugeborenen-*Screening* ist eine Reihenuntersuchung zur Früherkennung von Krankheiten. Folglich sollen im Rahmen eines solchen Screenings scheinbar gesunde Neugeborene aus der Masse aller Neugeborenen identifiziert werden, die zu einem späteren Zeitpunkt aufgrund der untersuchten Krankheit Symptome entwickeln können.^{48(p1),49(p3)} Ein Screening ermöglicht die frühzeitige Initiierung einer Behandlung, um dadurch einen günstigeren Krankheitsverlauf zu erzielen.^{48(p1),49(p5)}

Als Grundsätze eines *Screenings* werden nach Wilson und Jungner unter anderem die Bedeutung und die Kenntnis einer Erkrankung sowie den Krankheitsverlauf mit einer Frühphase ohne klinische Symptome genannt.^{49(p7)} Zudem muss ein geeigneter und von der Bevölkerung akzeptierter Test existieren.^{49(p7)} Die Therapie sollte zu einem früheren Zeitpunkt effektiver als zu einem späteren Zeitpunkt sein.^{49(p7)} Entsprechende Ressourcen zur Versorgung der Krankheit sollten vorhanden sein.^{49(p7)} Schließlich sollten die Kosten und das Ergebnis der Nutzen-Risiko-Abwägung der Reihenuntersuchung verhältnismäßig sein.^{49(p7)} Als Voraussetzungen für ein Neugeborenen-*Screening* werden nach Machill die Kenntnis über die Inzidenz, die über 1:100.000 liegen sollte, und ein differentialdiagnostisches Verfahren zur Sicherung der Diagnose genannt.^{48(p2)} Zusätzlich wird ein einfacher und günstiger sowie zuverlässiger Test gefordert, optimalerweise ist der Nachweis der Erkrankung aus der Trockenblutprobe möglich.^{48(p2)}

Argumente für die Einführung eines universellen Neugeborenen-*Screenings* auf eine cCMV-Infektion werden vielfältig in wissenschaftlichen Arbeiten aufgeführt. Aufgrund der Tatsache, dass die cCMV-Infektion die häufigste kongenitale Infektionskrankheit darstellt, wird diese Infektion bereits als „*Public Health Issue*“ in der Pädiatrie tituiert.* Symptome einer cCMV-Infektion sind nicht pathognomonisch für diese Erkrankung, so dass nicht nur asymptomatische sondern auch mitunter symptomatische Infektionen übersehen werden.^{51(p292)} Viele cCMV bedingte Symptome werden zudem erst im späteren Verlauf offensichtlich, Nachweis und Therapie einer cCMV-Infektion sind aber meist nur in den ersten drei bzw. vier Lebenswochen möglich.^{7(p115),51(pp293-296)} Von einem universellen Neugeborenen-*Screening* profitieren demnach nicht nur unerkant symptomatisch

* 1(pp86-87),50(p9),51(p295).

cCMV-infizierte, sondern auch asymptomatisch cCMV-infizierte Kinder, die im Verlauf Langzeitfolgen entwickeln können.^{51(p293)} Studien zeigen, dass ein universelles Neugeborenen-*Screening* auf eine cCMV-Infektion von der Bevölkerung im Allgemeinen Akzeptanz finden würde.^{52(p8),53(p9)} Bei den betroffenen Kindern kann durch ein Neugeborenen-*Screening* auf cCMV-Infektionen unnötige Diagnostik und Kosten vermieden werden.^{51(p293)} Gantt et al. zeigen, dass die Einführung eines CMV-Neugeborenen-*Screenings* kosteneffizient wäre.^{54(p1176)} Die Einführung eines universellen *Screenings* wäre dabei kostensparender als ein selektives *Screening* von Riskogruppen.^{54(p1176),55(p14)} Gemäß einer Studie aus dem Jahr 2020 von Nagel et al. ist die gepoolte Analyse von Mundschleimhautabstrichen möglich, um auf diese Weise ein *Screening* noch kosteneffektiver zu gestalten.^{56(p8)}

Im Rahmen der wissenschaftlichen Diskussionen werden auch Argumente gegen ein universelles Neugeborenen-*Screening* auf cCMV-Infektionen aufgeführt. Das bedeutendste Argument ist, dass eine antivirale Therapie bei cCMV-Infektion nicht zugelassen ist und eine *Off-Label* Therapie nur bei symptomatischen cCMV-Infektionen empfohlen wird.^{8(pp252-253)} Demnach kann bei einigen Patienten mit cCMV-Infektion keine erfolgsversprechende medikamentöse Therapie angeboten werden kann, sodass eine Verunsicherung bzw. eine psychische Belastung der Eltern bestärken werden könnte.^{7(p116)} Gegen ein Neugeborenen-*Screening* auf eine cCMV-Infektion spricht zudem die initial aufwendige Organisation bei Einführung des Screenings und die damit einhergehenden Kosten bei fraglichem Effekt der Intervention.^{51(p299)} Aus diesen Gegenargumenten wurde abgeleitet, dass ein cCMV-*Screening* nicht alle *Screening*-Kriterien nach Wilson und Jungner erfüllt.^{51(p292)}

Ein einheitliches Neugeborenen-*Screening* auf cCMV-Infektionen ist aufgrund der aufgeführten Gegenargumente bisher in keinem Land der Welt etabliert.^{44(p126)} Insgesamt werden die weltweiten Daten zur cCMV-Infektion bezüglich der Frage nach einem *Screening* als lückenhaft und nur wenig aufschlussreich bezeichnet.^{1(p87)}

Als Alternative zum Massen-*Screening* kann auch ein selektives *Screening* einer bestimmten Population mit erhöhtem Risiko für eine Erkrankung herangezogen werden.^{49(p5)} Für ein selektives Neugeborenen-*Screening* auf CMV ist es notwendig eine Risikogruppe unter den Neugeborenen zu identifizieren, die besonders von einem *Screening* auf eine cCMV-Infektion profitieren würden. Ein erhöhtes Risiko für Langzeitschäden

weisen beispielsweise Neugeborene mit auffälligem Hör-Screening und einer cCMV-Infektion auf.^{7(pp112-116),47(p182)} Daher wird wissenschaftlich diskutiert und mittlerweile in einigen Ländern praktiziert, Neugeborene mit Auffälligkeiten im Hörtest auf eine cCMV-Infektion zu screenen.^{47(p182)} Eine weitere Risikogruppe sind HIV-exponierte Neugeborene, sie leiden nach einer cCMV-Infektion mitunter an neurologischen Entwicklungs- und Hörstörungen.^{25(pp915-917)} Wissenschaftler mit Expertise im Bereich der CMV-HIV-Co-Infektion geben zu bedenken, dass die Empfehlung eines *Screenings* von retroviral-exponierten Neugeborenen auf eine cCMV-Infektion erwogen werden sollte.^{25(pp915-917)} Zur Beurteilung, ob ein solches *Screening* durchführbar und sinnvoll wäre, fehlen jedoch wissenschaftliche Studien, die ein solches Vorhaben untermauern.^{51(pp293-300)}

1.8 Ziele dieser wissenschaftlichen Untersuchung

Das Ziel dieser Forschungsarbeit ist es, zu untersuchen und zu diskutieren, ob Eltern von retroviral-exponierten Neugeborenen ein Screening ihres Neugeborenen auf eine cCMV-Infektion angeboten werden sollte. Vor dem Hintergrund dieser Fragestellung sollen zu der Inzidenz der cCMV-Infektion bei retroviral-exponierten Neugeborenen in Deutschland in den Studienzentren Frankfurt, Mannheim und München erhoben werden.

Des Weiteren war eine vergleichende Untersuchung der Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen in Südafrika geplant. Dieser Teil der Studie sollte in Kooperation mit Professor Praiser, Virologe der Universität Stellenbosch in Südafrika erfolgen, konnte jedoch aufgrund der Coronavirus-Pandemie und den Reisebeschränkungen im Jahr 2020 / 2021 nicht durchgeführt werden. In der folgenden Arbeit wird sich daher auf die Daten des deutschen Patientenkollektivs beschränkt.

Für Deutschland existiert eine retrospektive Studie, welche die Inzidenz der cCMV-Infektion bei retroviral exponierten Neugeborenen der Jahrgänge 2008 bis 2012 mit 2,7 % angibt.^{23(pp67-69)} Diese ermittelte retrospektive Inzidenz soll dem Ergebnis dieser Studie mit einem prospektiven Studiendesign gegenübergestellt werden. Zudem ist ein Vergleich mit der Inzidenz der cCMV-Infektion aller Neugeborener in Deutschland von 0,2 % - 0,5 % geplant, um das Risiko HIV-exponierter Neugeborener gegenüber cCMV-Infektionen neu bewerten zu können.

Zusammengefasst wird in der vorliegenden Arbeit die Inzidenz von cCMV-Infektionen bei retroviral-exponierten Neugeborenen in einem prospektiven und multizentrischen Studiendesign innerhalb Deutschlands untersucht. Zudem soll ein Vergleich der ermittelten Inzidenz mit dem retrospektiven Wert von 2,7 % und dem Inzidenzwert der nicht-retroviral-exponierten Neugeborenen in Deutschland von 0,2 % - 0,5 % erfolgen.* Mittels dieser Studie soll die Umsetzbarkeit eines cCMV-Neugeborenen-*Screenings* in Deutschland, insbesondere in Hinblick auf die Risikogruppe der retroviral-exponierten Neugeborenen, diskutiert werden.

* 2(pp853-859),23(pp67-69).

2 Studienablauf, Patientengut und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische klinische Interventionsstudie, die im Zeitraum vom 19.11.2017 bis zum 31.03.2021 an drei deutschen Standorten, dem Universitätsklinikum Frankfurt am Main, der Universitätsklinik Mannheim und im Dr. von Haunerschen Kinderspital in München durchgeführt wurde, um die Inzidenz der cCMV-Infektion bei retroviral exponierten Neugeborenen zu erheben.

Zum *Screening* der HIV-exponierten Neugeborenen auf eine cCMV-Infektion erfolgte nach schriftlicher Einwilligung eine PCR-Analyse auf CMV-DNA von einem Mundschleimhautabstrich. Bei negativem CMV-PCR Befund erfolgten keine weiteren Maßnahmen neben der routinemäßigen Versorgung bei HIV-Exposition, bei positivem Befund erfolgte innerhalb von drei Arbeitstagen eine weiterführende Diagnostik zur Sicherung der cCMV-Infektion. Patienten mit bestätigter cCMV-Infektion erhielten eine klinische, laborchemische und apparative Diagnostik zur Erfassung möglicher Symptome. Etwas Therapieoptionen wurden anschließend außerhalb der Studie angeboten.

Eine Rekrutierung erfolgte in den aufgeführten Kliniken von allen Neugeborenen, die in der jeweiligen Klinik geboren oder in den ersten 21 Lebenstagen behandelt wurden und dabei die in 2.3 dargelegten Aufnahmekriterien erfüllten.^{7(p112)}

Die Rekrutierung einer internationalen Vergleichsgruppe von HIV-exponierten Neugeborenen in Stellenbosch, Südafrika, war bereits geplant und gebahnt, konnte jedoch aufgrund der Reisebeschränkungen 2020 / 2021 im Rahmen der SARS-CoV-2 Pandemie nicht durchgeführt werden.

2.2 Ethische Grundlagen zur Studie

Zur Teilnahme an dieser Studie wurden die Sorgeberechtigten von retroviral-exponierten Neugeborenen von einem Studienarzt über die Freiwilligkeit, Inhalt, Sinn und Zweck sowie eventuelle Risiken der vorliegenden Studie umfassend informiert. Dabei wurde ebenfalls darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie ohne negative Konsequenzen zu jedem Zeitpunkt ohne Angaben von Gründen abgebrochen werden kann. Zudem

wurde den Sorgeberechtigten der Studienteilnehmer ein schriftliches Patienteninformationsblatt mit Kontaktdaten des ärztlichen Studienpersonals ausgeteilt. Eine Unterschrift der Patienteneinwilligung durch die Sorgeberechtigten war für die Aufnahme des Kindes in diese Studie zwingend notwendig. Bei minderjährigen Müttern erfolgte die Aufklärung in Anwesenheit des sorgeberechtigten Vertreters des Jugendamts bzw. einer bevollmächtigten Betreuerin bei Unterbringung in einem Mutter-Kind-Heim.

Das Studienprotokoll wurde vor Studienbeginn der Ethikkommission der jeweiligen medizinischen Fakultäten Frankfurt am Main, Mannheim und München zur Begutachtung vorgelegt. Die Ethikkommission des Universitätsklinikums Frankfurt am Main genehmigte diese Studie unter der Beschluss Nr. E 103 / 17 und der Geschäftsnummer 246 / 17 am 22.11.2017 mit einem positiven Votum. Bei multizentrischem Studienaufbau wurde zudem ein positives Zweitvotum der jeweiligen Ethikkommissionen der Universitätsmedizin Mannheim am 01.06.2018 unter dem Zeichen 2018-567N-MA und der Ludwig-Maximilians-Universität in München am 06.09.2019 unter der Nummer 338 / 55a erteilt. Die Untersuchung wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Fassung durchgeführt.⁵⁷

2.3 Patientenpopulation

Nach Eingang des positiven Ethikvotums der jeweiligen Standorte wurde mit der Patientenrekrutierungen begonnen. Die Rekrutierung der Neugeborenen im Studienzentrum Frankfurt wurde im Zeitraum vom 19.11.2017 bis zum 31.03.2021 durchgeführt. In der Universitätsklinik Mannheim erfolgte die Patientenrekrutierung dieser Studie im Zeitraum von 14.11.2018 bis 31.03.2021. Im Dr. von Haunerschen Kinderspital in München währte die Phase der Patientenrekrutierung für dies Studie vom 01.11.2019 bis zum 31.03.2021.

Alle HIV-exponierten Neugeborenen, die in den oben genannten Zeiträumen in der jeweiligen Klinik geboren oder innerhalb der Neonatalperiode dort behandelt wurden und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen. Eine Studienaufnahme erfolgte von HIV-exponierten Neugeborenen, die maximal 21 Tage alt waren und deren Sorgeberechtigte nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme unterschrieben hatten.^{7(p112)}

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten, die über 21 Tage alt waren oder bei denen keine nachweisliche HIV-Exposition existierte.^{7(p112)} Zudem führte das Fehlen der Einverständniserklärung bzw. das Zurückziehen des Einverständnisses durch die Sorgeberechtigten zu einem Studienausschluss. Auch das Stillvorhaben galt als Ausschlusskriterium. Ein nachträglicher Ausschluss aus der Analyse erfolgte von Patienten, wenn kein verwertbares Ergebnis der CMV-PCR aus einem Mundspeichelabstrich zu erzielen war.

2.4 Fallzahlschätzung

In Vorbereitung der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biostatistik und Mathematische Modellierung des Universitätsklinikums Frankfurts eine statistische Fallzahlschätzung. Nach dieser ist zur Schätzung der Inzidenz der cCMV-Infektion bei Neugeborenen mit HIV-infizierten Müttern bei einer statistischen Absicherung auf 5 % zu einem Konfidenzniveau von 95 % ein Einschluss von mindestens 161 Patienten in dieser Studie erforderlich. Bei nicht Erreichen der Fallzahl wurde eine Genauigkeit von 7 % angestrebt, wofür mindestens 82 Patienten eingeschlossen werden mussten. Im zweiten Fall war nur mit einer geringfügigen Änderung der Präzision zu rechnen.

2.5 Studienaufbau und -durchführung

Ausgangspunkt dieser Studie war nach Einwilligung der Sorgeberechtigten die Entnahme eines Mundschleimhautabstriches des Neugeborenen. Dieser Abstrich wurde möglichst zeitnah zur Geburt, maximal 21 Tage nach der Geburt abgenommen, um von einer pCMV-Infektion differenzieren zu können.^{7(p112)} Der Mundschleimhautabstrich wurde zur Untersuchung auf cCMV-DNA mittels PCR untersucht. Neben dem Mundschleimhautabstrich wurden weitere Informationen zum Neugeborenen und seiner Mutter im Rahmen der Studienteilnahme eingeholt. Dabei wurden folgende Daten des Neugeborenen erhoben:

- Geschlecht sowie Geburtsdatum und Geburtsklinik
- Gestationsalter bei Geburt in vollständigen Schwangerschaftswochen und Tagen
- Geburtsmodus
- Apgar-Score nach einer, fünf und zehn Lebensminuten
- Postnataler Nabel-Arterien pH
- Geburtsmaße: Kopfumfang, Gewicht und Größe

- Besondere medizinische Merkmale der Schwangerschaft, der Geburt sowie nach der Geburt bis maximal zum zweiten Lebensjahr
- HIV-Infektionsstatus nach Geburt bis maximal zum zweiten Lebensjahr

Zusätzlich wurden von jeder Mutter der Studienpatienten folgende Daten erhoben:

- Name, Vorname und Geburtsdatum
- Ethnische Abstammung und Geburtsland sowie Aufenthaltsdauer in Deutschland, sofern die Mutter nicht in Deutschland geboren wurde
- Datum der HIV-Erstdiagnose
- Medikamentöse cART und Dauer der Behandlung
- HIV-Viruslast während der Schwangerschaft und bei Geburt
- CD4- und CD8-Status (CD4/CD8-Ratio, CD4-Zell-Anzahl (in % und pro μ l), CD8-Zell-Anzahl (in % und pro μ l))
- CMV-IgG und IgM Status inkl. Datum der Bestimmung
- Stillvorhaben der Mutter
- Relevante klinische Informationen zur Mutter in Bezug auf Schwangerschaft und Geburt

Zur Zusammenfassung der erhobenen Daten wurde ein „*Case Report Form*“-Dokument erstellt, welches unter 7.1 im Anhang zu finden ist.

Bei negativem CMV-PCR-Befund aus dem Mundschleimhautabstrich erfolgten keine zusätzlichen Maßnahmen zu der Regelversorgung HIV-exponierter Neugeborener. Die Studie endete nach Erhebung aller relevanten Daten und dem Erhalt des negativen Ergebnisses.

Zeigte sich der Abstrich des Neugeborenen in der CMV-PCR positiv mit Nachweis von CMV-DNA im Sinne einer cCMV-Infektion, so erfolgte innerhalb von drei Arbeitstagen eine Bestätigungsdiagnostik. Bezüglich der diagnostischen Maßnahmen wurden die aktuellen Experten-Empfehlungen zum Management der cCMV-Infektion eingehalten.^{7(p112),8(pp251-255)} Zur Untersuchung auf eine cCMV-Infektion wurde als Bestätigungsdiagnostik folgendes Prozedere festgelegt:

- Urinuntersuchung auf CMV-DNA mittels PCR (benötigte Urinmenge: 0,7 ml)
- Blutuntersuchungen:

- großes Blutbild (benötigte EDTA-Blutmenge: 0,1 ml)
- CMV-DNA (PCR) (benötigte Plasmamenge: 0,7 ml)
- CMV-IgG und –IgM Serologie (benötigte Plasmamenge: 0,1 ml)
- klinische Chemie: Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH), Bilirubin gesamt, Bilirubin direkt, Kreatinin, Harnstoff (benötigte Plasmamenge: 0,4 ml)

Bestätigte sich der Verdacht auf eine cCMV-Infektion mittels der zusätzlichen diagnostischen Maßnahmen nicht, so wurde die Studie für diesen Patienten beendet.

Bei Feststellung einer cCMV-Infektion erfolgte eine Komplettierung der Diagnostik beim Neugeborenen, um etwaige Symptome der cCMV-Infektion zu detektieren. Im Detail wurden bei bestätigter cCMV-Infektion zeitnah folgende Untersuchungen durchgeführt^{8(pp251-252)}:

- körperliche Untersuchung inklusive Erstellung eines Somatogramms mit Angaben zu Länge, Gewicht, Kopfumfang
- Sonographie des Schädels und des Abdomens
- augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrunds
- Hörtests
 - Transitorisch Evozierte Otoakustische Emissionen (TEOAE)
 - Automated Auditory Brainstem Response (AABR)

Mit Erhebung dieser Parameter sowie der zuvor angegebenen medizinischen Daten war die Studie für CMV-positive Studienpatienten abgeschlossen. Eine weitere Behandlung der cCMV-Infektion wurde außerhalb der Studie je nach Ausprägung der cCMV-Infektion angeboten.

Einen schematischen Überblick zum beschriebenen Studienablauf gewährt Abbildung 1.

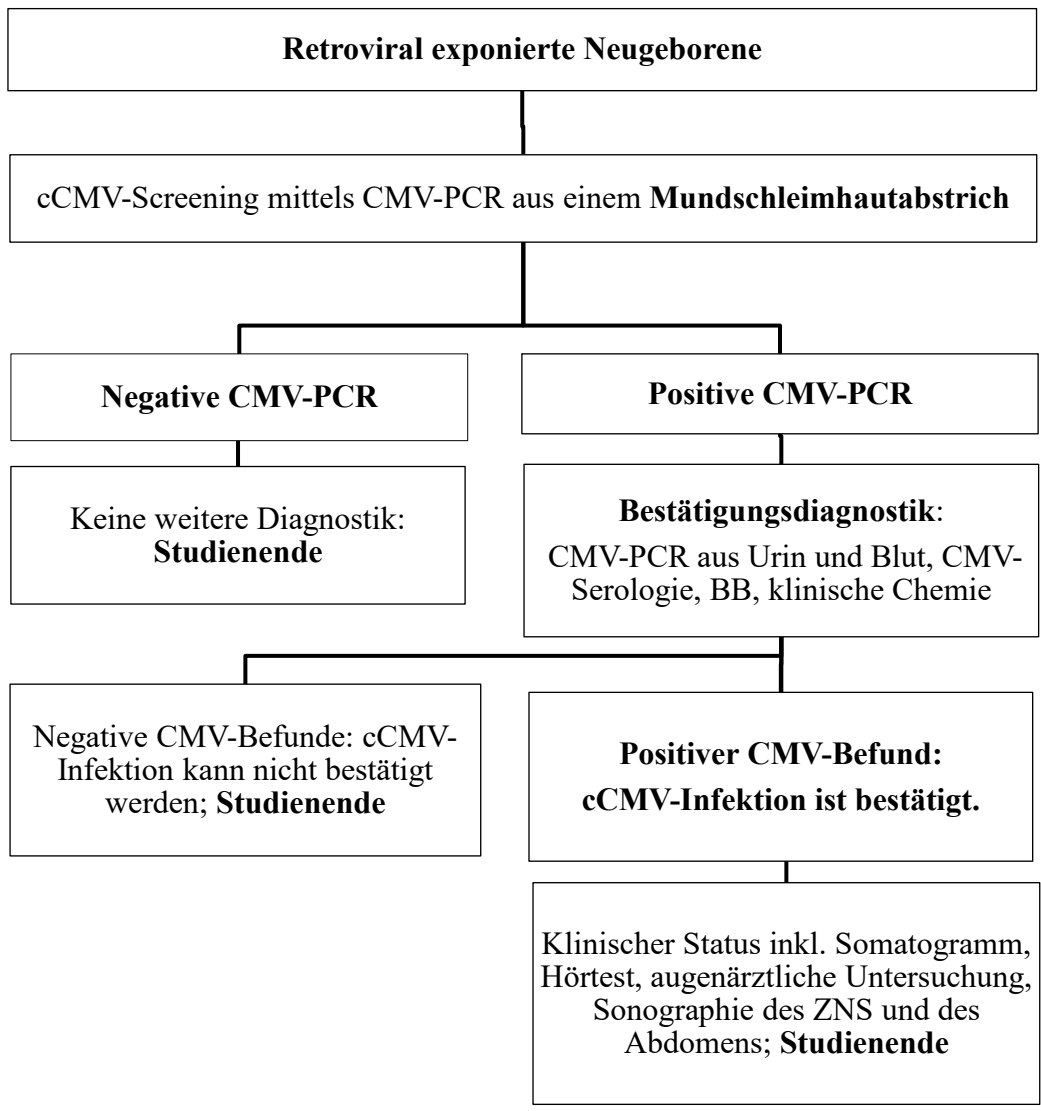


Abbildung 1 Schematische Darstellung des Studienaufbaus

2.5.1 Mundschleimhautabstrich zur Untersuchung auf CMV-DNA

Für die Durchführung des Mundschleimhautabstriches bei den Neugeborenen wurde das Transystem® mit Amies Agar-Gel-Medium von COPAN Diagnostics Inc., Italien, verwendet. Dieses Produkt besteht aus einem Rayon®-Abstrichtupfer mit Kunststoffwatteträger, einem sanduhrförmigen Transportröhrchen und dem Medium, durch welches die Probe luftdicht vor Austrocknung geschützt wird.⁵⁸ Die Probe wurde durch Einführen des beiliegenden Watteträgers in den Mund des Neugeborenen und leichte Druckausübung beim Abstreichen mehrerer Schleimhautstellen gewonnen.

In unserer Studie wurde somit ein Feucht-Abstrich zur Detektion einer cCMV-Infektion genutzt, für den eine Sensitivität > 97 % und eine Spezifität von 99,9 % beschrieben wurde.^{37(p2115)} Falsch-positive PCR-Ergebnisse aus Mundschleimhautabstrichen wurden in Studien beobachtet.^{37(p2116)} Hierbei wurde festgestellt, dass besonders durchs Stillen die Ergebnisse beeinflusst werden und es hierdurch zu falsch-positiven Ergebnissen kommen kann.^{59(p182),60(pp362-365)} Falsch-negative Befunde werden u.a. von Exler et al. beschrieben, jedoch in geringerer Anzahl als falsch-positive PCR-Ergebnisse.^{61(p34)}

2.5.2 Quantitative Polymerase-Kettenreaktion

Die Mundschleimhaut-Abstrich-Probe wurde ungeöffnet innerhalb von 24h nach Entnahme in ein virologisches Labor geliefert. Falls Lagerung oder Transport länger dauerte, wurde die Probe bei 2 - 8 °C gekühlt oder eingefroren. Im Labor wurde die Probe inkl. Nährmedium zuerst mittels einer Natrium-Chlorid-Lösung auf 1 ml Volumen angehoben, um die Mindest-Probenmenge von 800 µl zu erreichen. Diese Probenlösung wurde entweder sofort bei - 20 °C eingefroren oder direkt weiterverarbeitet.^{62(p51)}

Im nächsten Schritt wurde die Nukleinsäure der Probe durch magnetische Partikel im Gerät AG-VI-131 QIASymphony® extrahiert, hierzu wurde das QIASymphony® DSP Virus/Pathogen Mini-Kit von Qiagen® (Hilden, Deutschland) verwendet.^{62(p53)}

Anschließend folgte die Amplifikation einer spezifischen CMV-Nukleinsäure-Sequenz mit gleichzeitigem Nachweis der Produkte durch eine real-time PCR unter Zugabe des TaqMan®-GenEx-MasterMix von Applied Biosystems (Darmstadt, Deutschland). Der Nachweis erfolgte mit Hilfe von Fluoreszenzfarbstoff-markierten Hydrolysesonden, deren Emissionen durch das Gerät ABI PRISM 7900 quantitativ detektiert und mit Hilfe

einer Sequence-Detection-Software analysiert wurden. Zur internen Kontrolle der Reaktion durchlief zusätzlich ein murines-Zytomegalievirus dieses Verfahren.^{62(p53)}

2.6 Dokumentation der erhobenen Daten

Die Patientendaten, die im Rahmen der vorliegende Arbeit erhoben wurden, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Richtlinien der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO).⁶³ Dritte erhielten zu keinem Zeitpunkt Einblick in die Originalunterlagen.

Die Studieneinwilligungen und die Ergebnisse der CMV-Testung mittels Mundschleimhautabstrich wurden in Papierform in einem abschließbaren Studienbüro archiviert, zu dem nur Untersuchende dieser Studie Zutritt hatten. Darüber hinaus erfolgte eine elektronische Erfassung aller Daten in pseudonymisierter Form. Den Schlüssel zur Pseudonymisierung erhielten nur die Studienmitarbeiter des jeweiligen Standorts. Anamnestische Daten wurden elektronisch mittels Case-Report-Form erfasst und zusammen mit dem Ergebnis der CMV-PCR in eine elektronische Studien-Liste, welche mit dem Programm Microsoft® Excel® Version 2205 für Microsoft® Windows erstellt wurde, eingepflegt. Jedes teilnehmende Studienzentrum legte somit eine interne pseudonymisierte Studien-Liste zur Datenerfassung an. Die Listen sind jeweils passwortgeschützt auf einem elektronischen Endgerät abgespeichert, das in einem abgeschlossenen Raum gelagert ist und zu dem nur die Untersuchenden dieser Studie Zutritt haben. Eine Zusammenfassung der Daten von den drei Studienzentren erfolgte ausschließlich in anonymisierter Form.

2.7 Klinische Endpunkte

Als primärer Endpunkt dieser Forschungsarbeit wurde die Ermittlung der Inzidenz von cCMV-Infektionen bei retroviral-exponierten Neugeborenen definiert. Als Hypothese dieser Studie wurde die Vermutung aufgestellt, dass die Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen 2,7 % beträgt.^{23(pp67-69)} Eine weitere Hypothese ist, dass die cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Kindern größer als die Inzidenz der cCMV-Infektion in der Normalbevölkerung, dementsprechend größer 0,5 % ist.^{2(pp853-859)}

Sekundäre Endpunkte waren die Anzahl der retroviral-exponierten Neugeborenen mit bestätigter cCMV-Infektion, die Symptome der cCMV-Infektion aufweisen und die Anzahl der retroviral-exponierten Neugeborenen mit bestätigter cCMV-Infektion, die keine

Symptome der cCMV-Infektion aufweisen. Zudem war die Ermittlung des maternalen CMV-Status von Interesse, um die maternale CMV-Seroprävalenz, ebenso wie die Anzahl der retroviral-exponierten Neugeborenen mit bestätigter cCMV-Infektion als Folge einer primären CMV-Infektion der Mutter in der Schwangerschaft und die Anzahl der retroviral-exponierten Neugeborenen mit bestätigter cCMV-Infektion als Folge einer sekundären CMV-Infektion der Mutter in der Schwangerschaft zu ermitteln. Auch die Anzahl an prä- und perinatalen HIV-Infektionen wurden erfasst.

2.8 Auswertung der erhobenen Daten

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte unter Nutzung von Microsoft® Excel® Version 2205 für Microsoft® Windows sowie GraphPad Prism Version 9.0 für Microsoft® Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA und IBM SPSS Statistics für Windows in der Version 27.0. Armonk, IBM Corp. Released 2020. Unterstützung und Hilfestellung bot das Institut für Biostatistik und Mathematische Modellierung des Universitätsklinikums Frankfurt am Main. Tabellen und Grafiken wurden mit Hilfe von Microsoft® Excel® Version 2205 und Microsoft® Word® Version 2205 für Microsoft® Windows erzeugt.

Zur Auswertung der Daten wurden stets die Gesamtzahl der verfügbaren Daten herangezogen, bei fehlenden Angaben erfolgte die Berechnung der zu ermittelnden Werte mit einer um die Anzahl an fehlenden Angaben geringeren Gesamtzahl. Die für Berechnungen angewandte Gesamtzahl wird in dieser Arbeit im Fließtext genannt und in den folgenden Tabellen in einer gesonderten Spalte ‚n‘ zu jedem Parameter kenntlich gemacht.

Zur Berechnung der Mittelwerte, Mediane und Konfidenzintervalle kamen die Instrumente der deskriptiven Statistik zum Einsatz. Kontinuierliche Variablen wurden auf Normalverteilung geprüft. Bei Daten, die sich nach dieser Prüfung symmetrisch gruppieren, meist metrische und stetige Werte, wurde das arithmetische Mittel mit der entsprechenden Standardabweichung angegeben. Bei nicht-symmetrisch verteilten Daten, wie beispielsweise ordinale Werte, erfolgte die Ermittlung des Medians mit dem ersten und dem dritten Quartil. Nominale Daten wurden als absolute Zahlen wiedergegeben.

Um die Fragestellungen zu beantworten, wurden Konfidenzintervalle für prozentuale Anteile mittels Wilson-Intervall oder der hybriden Wilson/Brown-Methode je nach Art der

Daten ermittelt, bei geringen Werten erfolgte eine Modifikation mit Hilfe der Poisson-Annäherung. Aufgestellte Hypothesen wurden mittels Binomial-Tests überprüft. Korrelationen wurden bei metrischen Daten mittels *Pearson-Correlation*, bei ordinalen Daten mittels *Kandall's-tau* und *Spearman's-rho* überprüft.

Zur Veröffentlichung der Studienergebnisse wurden diese Daten zudem gemäß der DSGVO vollständig anonymisiert.⁶³

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In den Studienzentren Frankfurt, Mannheim und München kamen in den oben genannten Studienzeiträumen insgesamt 184 retroviral exponierte Neugeborene zur Welt, 57 HIV-exponierte Kinder wurden in München geboren, 37 in Mannheim und 90 in Frankfurt am Main. Insgesamt konnten 122 Neugeborene (66,3 %) in die Studie eingeschlossen werden, hiervon wurden 86 Patienten (70,5 %) in Frankfurt, 26 Patienten (21,3 %) in Mannheim und 10 Patienten (8,2 %) in München geboren.

62 Patienten (33,7 %) konnten hingegen während der Studienlaufzeit nicht eingeschlossen werden. In Frankfurt wurden von insgesamt 90 HIV-exponiertem Patienten 86 Patienten eingeschlossen, sodass 95,6 % aller retroviral-exponierter Kinder, die in oben genanntem Zeitraum in Frankfurt geboren wurden, eingeschlossen wurden. In Mannheim erfolgte ein Einschluss von 26 Patienten bei einer Geburtenzahl von 37 retroviral exponierten Kindern, sodass hier prozentual 70,3 % aller exponierten Kinder eingeschlossen wurden. In München konnten von 57 retroviral exponierten Kindern insgesamt 10 Kinder eingeschlossen werden, hier beträgt die Einschlussrate 17,5 %.

Im folgenden Flussdiagramm (Abbildung 2) wird die Studienpopulation mit Aufteilung auf die Studienzentren im Überblick dargestellt.

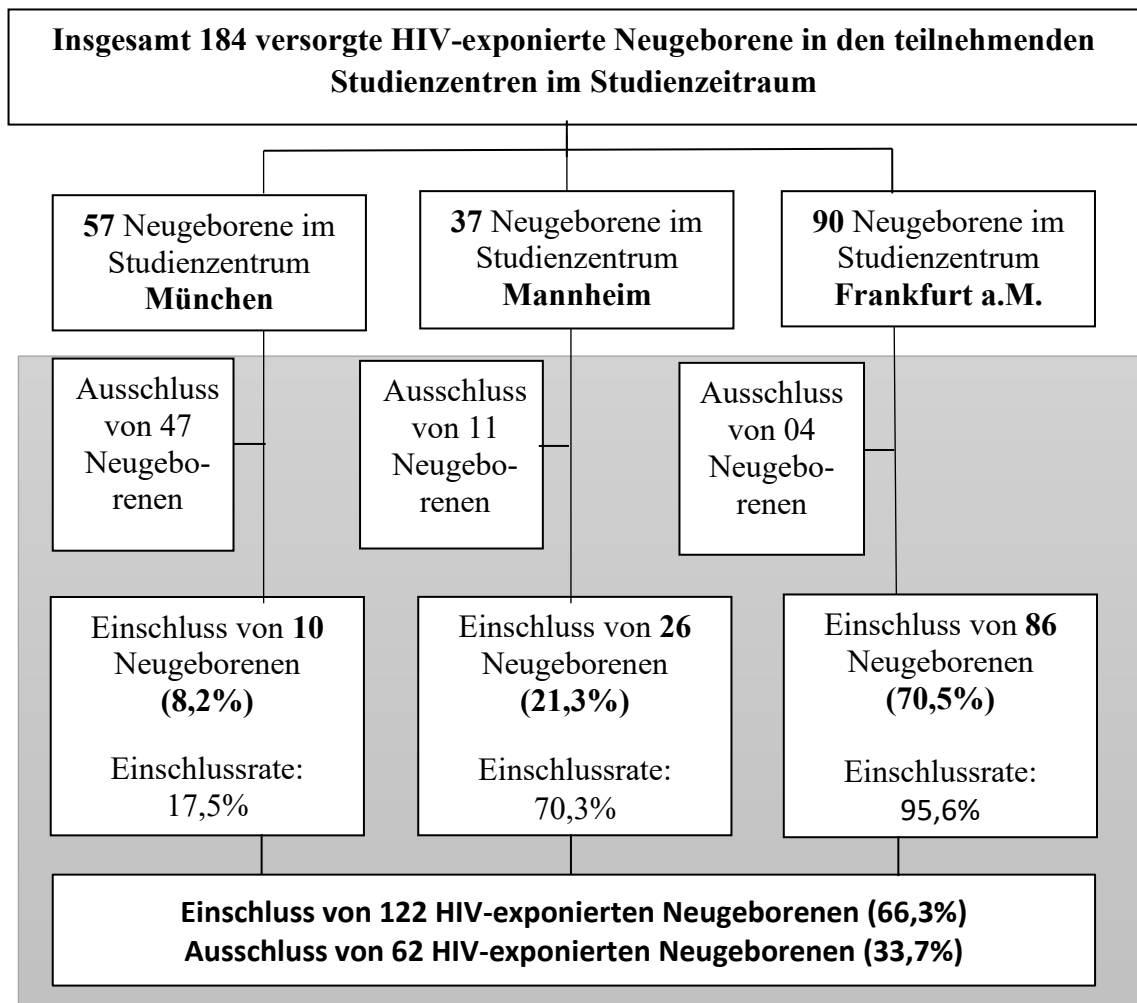


Abbildung 2 Darstellung der Rekrutierung der Studienpopulation in den teilnehmenden Studienzentren

Von den 62 ausgeschlossenen Patienten konnten 4 Patienten (6,5 %) aufgrund fehlender Einwilligung zur Studienteilnahme durch die Sorgeberechtigten nicht eingeschlossen werden. Von diesen war eine Sorgeberechtigte (1,6 %) nicht einwilligungsfähig, da sie intensivmedizinisch behandelt wurde. Drei HIV-infizierte Mütter (4,8 %) lehnten die Teilnahme nach Aufklärung ab, da die teilsorgeberechtigten Partner nicht über die HIV-Infektion informiert waren. Bei zwei Patienten (3,2 %) konnte kein Ergebnis durch die CMV-Mundspeichel-Probe erzielt werden, sodass diese ausgeschlossen wurden. Bei den verbleibenden 56 retroviral-exponierten Neugeborenen (90,3 %) führten multifaktorielle organisatorische Gründe zu einem Ausschluss. In diesem Zusammenhang waren vorwiegend die Restriktionen der Coronavirus-Pandemie, die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit anderen Fachgebieten sowie dienstplanbedingte Hürden bei Aufrechterhaltung der adäquaten Patientenversorgung Teilaspekte, die einen zeitgerechten Einschluss innerhalb

der ersten 21 Lebenstage nicht ermöglichten. Kein Patient hat die Studie abgebrochen, bzw. bei keinem Patienten ist die Einwilligung nachträglich zurückgezogen worden. Abbildung 3 verdeutlicht die genannten Werte des Studienausschluss in Form eines Säulendiagramms.

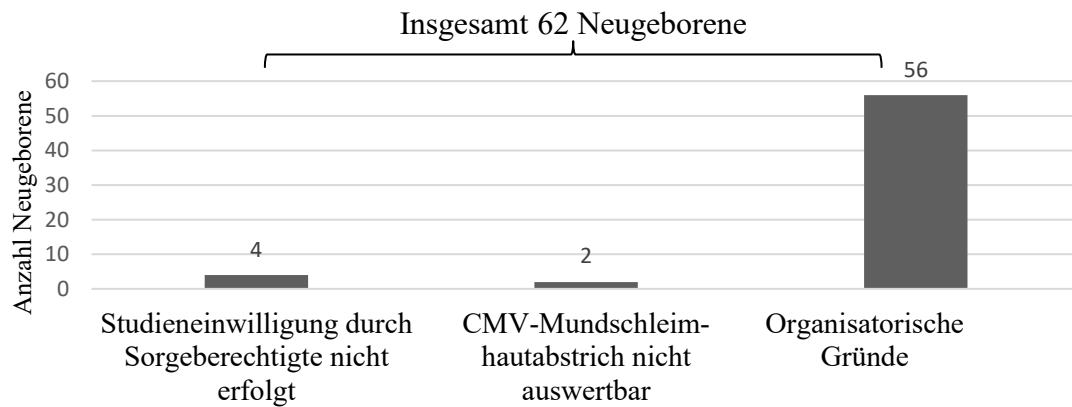


Abbildung 3 Gründe für Studienausschlüsse in Kategorien

Der Mundschleimhautabstrich zur PCR-Untersuchung auf CMV-DNA wurde bei den Neugeborenen kurz nach der Geburt bis zum 21. Lebenstag entnommen. Die Entnahme der Probe erfolgte im Median an Lebenstag zwei, am häufigsten jedoch am ersten Lebenstag. Eine Probenentnahme nach dem 21. Lebenstag erfolgte nach Auswertung nicht, sodass kein Patient aus diesem Grund ausgeschlossen werden musste. Abbildung 4 stellt in Form eines Punktdiagramms die entsprechende Anzahl an Abstrichen bis zum 21. Lebenstag dar.

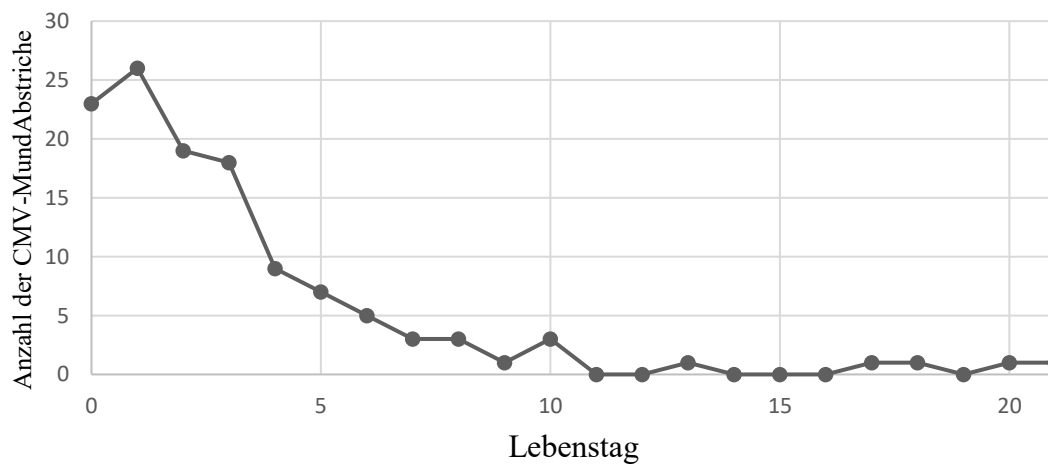


Abbildung 4 Darstellung der Anzahl an Mundschleimhautabstrichen auf CMV-DNA in Abhängigkeit vom Lebenstag der Studienpatienten

3.2 Charakteristika der eingeschlossenen Neugeborenen

Von insgesamt 122 eingeschlossenen Studien-Patienten waren 63 der Neugeborene weiblich (51,6 %) und 59 männlich (48,4 %). Die ethnische Abstammung war bei 76 Neugeborenen (62,3 %) afrikanisch, bei 7 Neugeborenen (6,7 %) asiatisch und je ein Neugeborenes (0,8 %) südamerikanisch bzw. indigen.

Das mediane Gestationsalter bei Geburt betrug 39+2 (30 + 3 – 42 + 0). Zusammengefasst kamen sieben Patienten (6,1 %) als Frühgeburten zur Welt, keines der Neugeborenen wurde übertragen. Das Geburtsgewicht betrug im Durchschnitt 3291 g (1060 – 4730 g). Die Diagnose *Low Birth Weight* (LBW) mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g konnte bei sieben Patienten (6,1 %) gestellt werden, ein Neugeborenes (0,9 %) bekam mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g die Diagnose *Very Low Birth Weight* (VLBW). *Small for Gestational Age* (SGA) waren insgesamt fünf der Studien-Patienten (4,4 %). Der Kopfumfang lag im Durchschnitt bei 34,7 cm (28 – 43,5 cm). Eine Mikrozephalie wurde bei keinem Neugeborenen festgestellt. Die Geburtslänge betrug im Durchschnitt 50,9 cm (21 – 58 cm).

Die Geburt der Neonaten erfolgte in 62 Fällen (55,4 %) vaginal, 50 Neonaten (44,6 %) wurden per Sectio Caesarea geboren, in 10 Fällen wurde der Geburtsmodus nicht erfasst. Von den 50 Neonaten, die per Kaiserschnitt zur Welt kamen, wurden 32 (28,6 %) primär per Kaiserschnitt entbunden, 17 (15,2 %) via sekundärer Sectio Cesarea und ein Kind (0,9 %) wurde per Notkaiserschnitt entbunden. Der Apgar-Wert betrug im Median 9/10/10 (Minute 1: 2-8; Minute 5: 6-10; Minute 10: 8-10). Der Nabelarterien-pH lag im Median bei 7,3 (7.0-7,4).

In der folgenden Tabelle 1 erfolgt die Darstellung des arithmetischen Mittels bzw. des Medians in Relation zur Anzahl „n“, zudem werden Maximal- und Minimalwerte sowie die Standardabweichung σ beim arithmetischen Mittel bzw. das erste und dritte Quartil beim Median eines jeden Parameters dargestellt.

Tabelle 1 Charakteristika der analysierten Neugeborenen

Parameter	Minimum- Maximum	Mittelwert (Median)	σ (Quartile)	n
Gestationsalter (Wochen + Tage)	30+3 - 42+0	(39+2)	(38+1 / 40+3)	112
Geburtsgewicht (g)	1060 - 4730	(3291)	(2988 / 3583)	114
Kopfumfang bei Geburt (cm)	28 – 43,5	34,7	1,9	108
Geburtslänge (cm)	21-58	50,9	4,3	108
Geschlecht (männlich:weiblich)	59:63	-	-	122
Geburtsmodus (Sectio:vaginal)	48:62	-	-	112
APGAR 1 Minute	2-10	(9)	(9 / 9)	112
APGAR 5 Minuten	6-10	(10)	(10 / 10)	113
AGAR 10 Minuten	8-10	(10)	(10 / 10)	113
Nabelarterien-pH	7,0-7,4	(7,3)	(7,2 / 7,3)	89

Neben der HIV-Exposition wurden bei eingeschlossenen Studien-Patienten weitere Pathologien während des Krankenhausaufenthalts in den ersten Lebenstagen festgestellt. Laborchemische Veränderungen konnte bei 20 Neugeborenen (16,4 %) in den ersten Lebenstagen festgestellt werden. Sieben der Studienpatienten (5,7 %) zeigten im Blutbild eine Neutropenie, bei einem Kind (0,8 %) zeigte sich eine Anämie nach Feto-Maternalem-Transfusionssyndrom. Bei einem Neonaten (0,8 %) wurde eine Sichelzellanämie nachgewiesen. Drei Patienten (2,5 %) wiesen eine unspezifische Erhöhung des IgGs auf. Ein Kind (0,8 %) zeigte eine Erhöhung des Hyperbilirubins im Rahmen eines Neugeborenenikterus. Eine hypoglykämie-Episode wurde bei 4 Patienten (3,3 %) nachgewiesen. Eine stationäre Behandlung bei Neugeboreneninfektion erfolgte bei drei (2,5 %) Neugeborenen.

Respiratorische Komplikationen boten sich im Rahmen von respiratorischen Anpassungsstörungen bei sechs der Studienpatienten (4,9 %), ein Neonat zeigte eine bronchopulmonale Dysplasie und ein Neugeborenes (0,8 %) entwickelte Apnoen mit zyanotischen Episoden. An Trinkschwäche litten zwei Zwillingsgeschwister (1,6 %) in ihren ersten Lebenstagen. Bradykardien zeigte ein Studienpatient (0,8 %).

Des Weiteren wurden mehrere Fehlbildungen erfasst. In der äußerlichen Erstuntersuchung wies ein Neonat (0,8 %) eine akzessorische Mamille auf und ein Neugeborenes zeigte eine Klitorishypertrophie.

Eine kardiale Auffälligkeit im Rahmen eines persistierenden Foramen ovale zeigte sich bei neun Patienten (7,4 %), ein offener Ductus arteriosus bei vier Patienten (3,3 %). Zudem wurde bei einem Kind (0,8 %) ein Aneurysma des Ductus arteriosus festgestellt. Eine Trikuspidalinsuffizienz und ein Vorhofseptumdefekt traten ebenfalls einmalig (in 0,8 % der Fälle) auf. Ein Neugeborenes (0,8 %) zeigte eine komplexere kardiale Problematik mit Vorhofseptumaneurysma, ASD und hypertrophem Myokard. Insgesamt war bei zehn Patienten (8,2 %) eine kardiale Fehlbildung zu finden, die bei Überprüfung mittels Binomialtest in SPSS bei einem Testwert von 0,8 % einen p-Wert von $< 0,01$ ergab und somit als signifikant erhöht zu werten ist. Drei der zehn Patienten (3,0 %) waren pränatal einem Medikament ausgesetzt, bei dem die Fehlbildungsrate erhöht zu sein scheint.

Ein Neugeborenen-Abstinenzsyndrom wurde bei einem Neugeborenen (0,8 %) nachgewiesen, das während der Schwangerschaft gegenüber Kokain exponiert war, ein weiteres Neugeborenes (0,8 %) war in der Frühschwangerschaft gegenüber multiplen Toxinen ausgesetzt, im weiteren Verlauf erfolgte die Substitution mit Buprenorphin. Dementsprechend lag eine Drogenexposition bei 1,7 % der Schwangerschaften vor. Bei den Neugeborenen mit HIV-Exposition wurden neben der cCMV-Infektion keine weiteren Co-Infektionen nachgewiesen.

Es konnten keine Korrelationen zwischen den dokumentierten Pathologien und einer CMV-Infektion bei den HIV-exponierten Neugeborenen ermittelt werden.

3.3 Charakteristika der HIV-infizierten Mütter

Die in dieser Studie eingeschlossenen 122 Neugeborenen wurden nach 121 Schwangerschaften von insgesamt 111 HIV-infizierten Frauen geboren. Elf Mütter gebaren im Studienzeitraum zwei Kinder, hierbei handelte es sich in einem Fall um eine Zwillingsschwangerschaft, in zehn Fällen um voneinander unabhängige Schwangerschaften.

Die Frauen waren zum Zeitpunkt der Geburt im Alter zwischen dem 17. und dem 45. Lebensjahr, im Durchschnitt betrug das Alter 32 Jahre. Im Mittel bestanden bei den Frauen zuvor 3 Schwangerschaften mit im Mittel zwei bisherigen Lebendgeburten, die maximale Anzahl an bisherigen Lebendgeburten betrug sieben.

Das Herkunftsland der Frauen zeigte sich in dieser Studienpopulation sehr divers. Von 111 Frauen war bei zwei Frauen (1,8 %) die Herkunft unbekannt. 89 Frauen (81,7 %) hatten einen Migrationshintergrund. 20 Frauen (18,4 %) gaben als Geburtsland Deutschland an. Nach Kontinenten zusammengefasst kamen 33 Frauen (30,3 %) aus Europa. Hiervon waren neben den 20 Frauen aus Deutschland, sieben waren in Rumänien (6,4 %), drei (2,8 %) in der Ukraine, zwei (1,8 %) in Italien und eine (0,9 %) in Spanien geboren. Aus Afrika stammten 67 Frauen (61,5 %). Die Mehrheit der afrikanischen Frauen kam aus Äthiopien mit einer Gesamtzahl von 13 Frauen (11,9 %), hiernach folgte Nigeria mit zwölf Frauen (11,0 %) und Eritrea mit insgesamt neun Frauen (8,3%). Als weiteres afrikanisches Herkunftsland wurde Ghana mit sieben Frauen (6,4 %) und Kamerun mit sechs Frauen (5,5 %) angegeben. Jeweils drei Frauen (2,8 %) kamen aus Uganda und Kenia. Jeweils zwei Frauen (1,8 %) von der Elfenbeinküste, aus Somalia, Mozambique und Togo. Die restlichen Frauen stammten aus Angola, Malawi, Burkina Faso, Sierra Leone und Sambia sowie Südafrika (0,9 % jeweils). Aus Asien kamen sieben Frauen (6,4 %), hiervon stammte eine Frau aus Thailand (0,9 %), eine Frau aus dem Iran (0,9 %), zwei Frauen (1,8 %) aus Russland, eine Frau aus Usbekistan (0,9 %) sowie zwei Frauen (1,8 %) aus der Türkei. Zwei Frauen (1,8 %) waren in Nord Amerika geboren worden, eine (0,9 %) aus den United States, die andere (0,9 %) aus Cuba. In Abbildung 5 wird in Form eines Kreisdiagramm die prozentuale Verteilung der Ursprungkontinente der HIV-infizierten Frauen veranschaulicht.

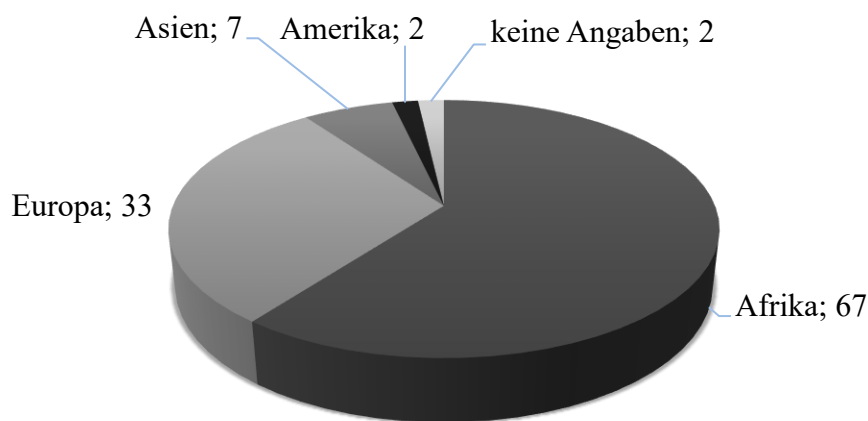


Abbildung 5 Ethnische Abstammung der HIV-infizierten Mütter nach Kontinenten

Bei insgesamt 121 Schwangerschaften von 111 HIV-infizierten Frauen war die HIV-Infektion in 102 Fällen (87,2 %) bereits vor der Schwangerschaft bekannt und eine antiretrovirale Therapie war in diesen Fällen bereits etabliert. Bei 15 Schwangerschaften (12,8 %) unter HIV-Exposition, wurde die HIV-Infektion im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgen detektiert. Eine der HIV-Neudiagnosen im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung, die in dieser Studie erfasst wurden, erfolgte erst gegen Ende der Schwangerschaft. Für vier Schwangerschaften existieren keine Daten bezüglich des Diagnosezeitpunkts.

Die HIV-Diagnose der Frauen wurde in einer Zeitspanne von deren Geburt bis zum 38 Lebensjahr gestellt, im Durchschnitt waren die Frauen bei HIV-Diagnose 25 Jahre alt. Die Zeit zwischen HIV-Diagnosestellung und Geburt des Kindes lag im Durchschnitt bei 6,7 Jahren.

In der folgenden Tabelle 2 werden die genannten Parameter mit dem entsprechenden arithmetischen Mittel bzw. dem Median in Relation zur Anzahl ,n‘ an verfügbaren Daten zum jeweiligen Parameter genannt. Zudem werden Maximal- und Minimalwerte sowie die Standardabweichung σ angegeben.

Tabelle 2 Charakteristika der HIV-infizierten Mütter

Parameter	Minimum- Maximum	Median	Quartile	n
Alter der Frau in Jahren bei Geburt des Studienpatienten	17 - 45	32	27/36	122
Gravida	1 - 7	3	2/4	113
Para	1 - 7	2	1/3	113
Alter in Jahren bei HIV- Diagnose	0 - 38	24	22/30	84
Zeit in Jahren zwischen HIV- Diagnose und Geburt des Kindes	0 - 34	5	1/10	84

In Bezug auf die HIV-Viruslast konnten bei 116 von insgesamt 121 Schwangerschaften entsprechend in 95,9 % der Fälle Angaben eruiert werden. Zu 5 Schwangerschaften lagen keine Angaben vor. Bei 109 Schwangerschaften (94,0%) wurde das HI-Virus während der Schwangerschaft mit weniger als 50 Kopien / ml nachgewiesen, sodass das Transmissionsrisiko als niedrig eingestuft wurde. Bei 109 Schwangeren (94,0 %) lag die Viruslast in diesem Zeitraum unterhalb der Nachweisgrenze. Sechs Mütter (5,2 %) wiesen vor Geburt eine Viruslast zwischen 50 und 1000 Kopien / ml auf, sodass das Risiko einer Transmission als moderat eingestuft wurde. Bei einer Schwangeren (0,9 %) betrug die Viruslast 42400 Kopien / ml, womit das Transmissionsrisiko als hoch eingestuft wurde. Das Prozedere der Geburt und der folgenden Postexpositionsprophylaxe erfolgte wie beschrieben an das Transmissionsrisiko adaptiert.

Zum Immunstatus der HIV-Infizierten konnten ebenfalls Daten erhoben werden. Der CD4- zu CD8-Quotient konnte bei 77 Frauen erfasst werden, hiervon zeigten 54 Frauen (70,1 %) pathologische Werte unter einem Wert von eins. Die CD4-Zellzahl konnte von 97 Frauen erhoben werden, 57 Frauen (58,8 %) zeigten eine CD4-Zellzahl im Normbereich, 37 Frauen (38,1 %) einen Wert unter 500 / μ l. Bei drei Frauen (3,1 %) zeigte sich eine CD4-Zellzahl von unter 200 / μ l. Eine dieser Frauen befand sich bereits nachweislich im Stadium AIDS. Die CD8 Zellzahl, die von 92 Frauen verfügbar war, zeigte sich bei 27 Frauen (29,4 %) erhöht.

Bei Überprüfung der Korrelation zwischen der HIV-Viruslast und dem CD4-Status der HIV-infizierten Schwangeren konnte kein signifikantes Ergebnis gefunden werden, ein negativer Zusammenhang ist jedoch annehmbar. Nach Einstufung der Werte in die Kategorien hoch, moderat und niedrig wurde eine signifikante negative Korrelation mit einem Niveau von 0,01 nachgewiesen. In Abbildung 6 ist der Zusammenhang graphisch dargestellt.

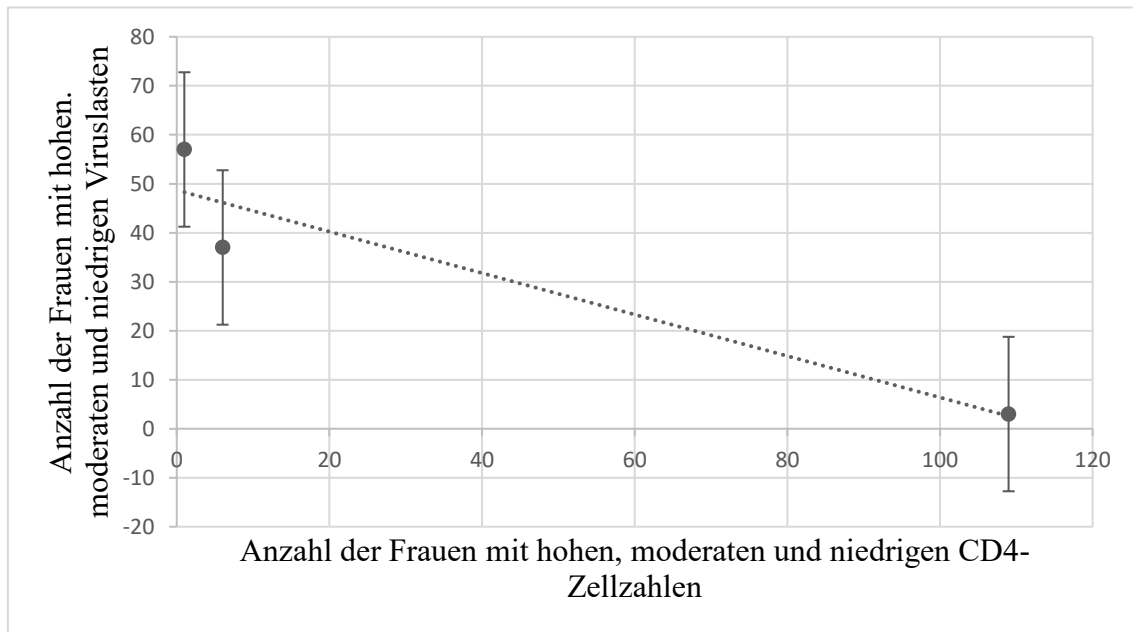


Abbildung 6 Korrelation zwischen maternaler HIV-Viruslast und CD4-Status

Eine aktive CMV-Infektion als Co-Infektion konnte bei keiner Schwangeren sicher nachgewiesen werden, obwohl eine kongenitale CMV-Transmission erfolgte. Werte zum CMV-IgG lagen von insgesamt 77 Frauen vor, bei 74 (96,1 %) Frauen wurde ein CMV-IgG-Titer festgestellt. Bei 3 Frauen (3,9 %) konnte kein CMV-IgG nachgewiesen werden. Ein CMV-IgM wurde in keinem Fall nachgewiesen. Die CMV-Seroprävalenz der HIV-infizierten Mütter liegt somit bei 96,1 % (95 % CI: 89,0 % - 99,2 %).

In Tabelle 3 werden die Parameter Viruslast, CD4-Zellzahl und CMV-Serostatus der HIV-infizierten Mütter mit den genannten Kategorien und deren prozentualen Anteilen aufgeführt.

Tabelle 3 Analyse der erhobenen Laborparameter HIV-infizierter Mütter

Parameter	Kategorie	Anzahl n zur Gesamtzahl	Anteil in %
HIV-Viruslast	<50 / ml	109 / 116	94,0
	50-1000 / ml	6 / 116	5,2
	>1000 / ml	1 / 116	0,9
CD4-Zellstatus	<200 / μ l	3 / 97	3,10
	200-500 / μ l	37 / 97	38,1
	>500 / μ l	57 / 97	58,8
CMV-Status	IgG positiv	74 / 77	96,1
	IgG / IgM negativ	3 / 77	3,90

Zur antiretroviralen Therapie lagen von 107 Müttern (96,4 %) Daten vor, Frauen die im Studienzeitraum mehr als ein Kind gebären, wiesen dieselben Präparate-Kombinationen in den jeweiligen Schwangerschaften auf und werden daher nur einmalig aufgeführt. Zu vier Frauen (3,6 %) konnten keine Angaben bezüglich der antiretroviralen Therapie erhoben werden. In 94 Fällen (87,9 %) erfolgte die Therapie nach Empfehlung der aktuellen AWMF-Leitlinie, bei 79 Frauen (73,8 %) handelte es sich um die empfohlene Erstlinientherapie. Im Detail erhielten 41 Frauen (38,3 %) eine Therapie mit zwei NRTIs und einem NNRTI. Eine Therapie mit zwei NRTIs und einem PI oder II erhielten jeweils 18 (16,8 %) und 20 (18,7 %) Frauen. Zusätzlich zur Erstlinientherapie erhielten 15 Frauen (14,0 %) ein weiteres Medikament in Kombination, in 13 Fällen wurde (12,2 %) die Therapie mit zwei NRTIs und einem PI um ein weiteres PI ergänzt, in zwei Fällen (1,9 %) erfolgte die Ergänzung der Therapie mit zwei NRTI und einem II mit einem Medikament der NNRTI-Gruppe. In 13 Fällen (12,2 %) erfolgte die Therapie individuell. In diesen Fällen wurden ausschließlich NRTIs (sieben Frauen, 6,5 %), nur ein NRTI in Kombination mit anderen Präparaten (drei Frauen, 2,8 %) oder eine Kombination ohne NRTIs (drei Frauen, 2,8 %) verwendet.

Von den insgesamt 18 Frauen (16,2 %), bei denen gemäß der Dokumentation eine individualisierte antiretrovirale Therapie erfolgte, zeigte eine HIV-infizierte Mutter eine erhöhte Viruslast in der Schwangerschaft, sodass das Transmissionsrisiko mit „moderat“ eingestuft wurde. Die Therapie dieser Mutter bestand aus einem NRTI, einem PI und einem II.

Die folgende Abbildung 7 zeigt die Daten der maternalen cART im Bezug zur Leitlinienvorgabe.

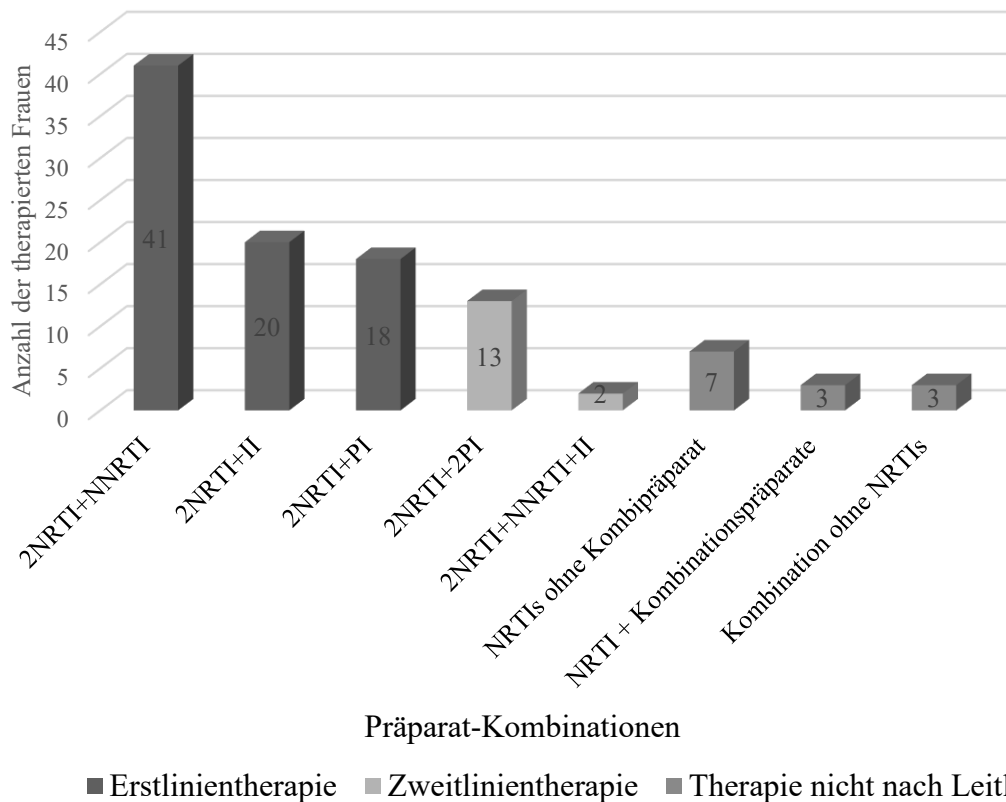


Abbildung 7 Medikamenten-Kombinationen der antiretroviralen Therapie HIV-infizierter Mütter kategorisiert nach Leitlinienempfehlungen

3.4 Analysen zur vertikalen HIV-Transmission

Alle 122 Patienten (100 %) hatten nach Geburt eine negative HIV-PCR, kein Patient (0 %) zeigte ein positives HIV-PCR-Ergebnis. Von insgesamt 122 eingeschlossenen HIV-exponierten Neugeborenen konnte bei 117 Patienten (95,9 %) mittels einer PCR aus

EDTA-Blut nach dem ersten Lebensmonat und im dritten Lebensmonat bzw. einem negativen HIV-Western-Blot eine kongenitale HIV-MTCT ausgeschlossen werden. Bei weiteren zwei Patienten (1,6 %) konnte eine Transmission mittels PCR im zweiten Lebensmonat mit 90 %-iger Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dementsprechend ist bei insgesamt 97,5 % der Studienpatienten eine kongenitale HIV-MTCT unwahrscheinlich. Drei Patienten (2,5 %) erschienen nach der Geburt nicht erneut in einem der Studienzentren zur abschließenden Beurteilung einer MTCT. Bei allen Studienpatienten, denen anhand der maternalen Viruslast ein moderates oder hohes Risiko für eine kongenitale HIV-MTCT zugewiesen wurde, konnte eine kongenitale HIV-Infektion ausgeschlossen werden. In einem gruppierten Säulendiagramm (Abbildung 8) wird der Ausschluss der HIV-MCTC mit dem jeweiligen prozentualen Anteil dargestellt.

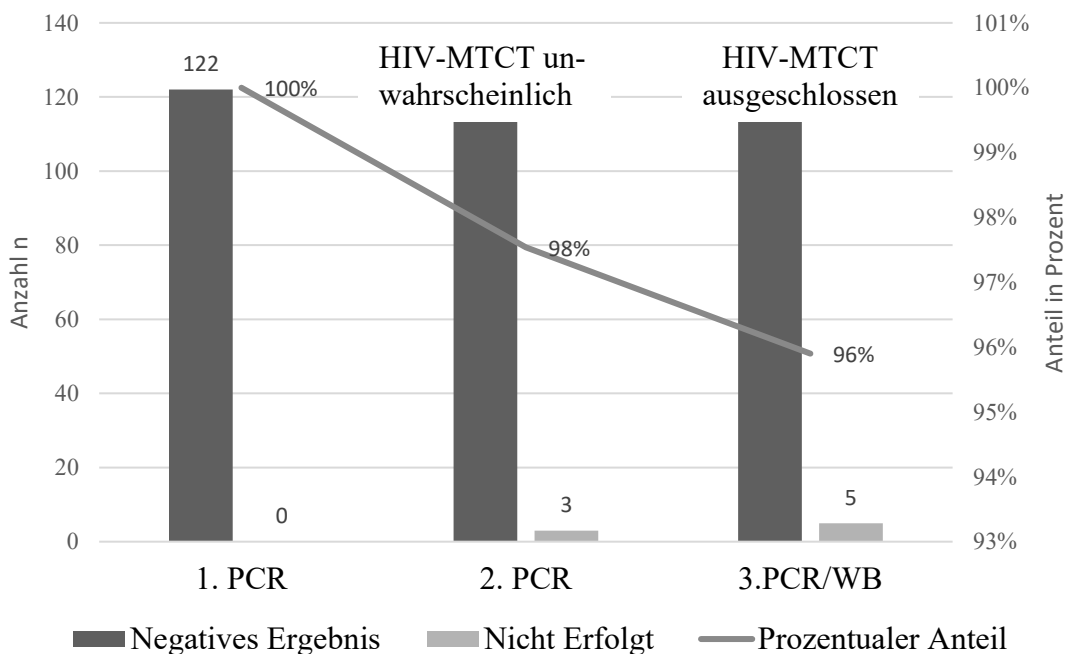


Abbildung 8 Ausschluss einer HIV-MTCT anhand der PCR- und Westernblot-Ergebnisse in den ersten Lebensmonaten (Geburt, 2. Lebensmonat, 3. bzw. 24. Lebensmonat.)

3.5 Analysen zu kongenitalen CMV-Infektionen

Von den 122 eingeschlossenen Neugeborenen wurde insgesamt ein Neugeborenes (1/122) CMV-DNA positiv getestet, die Rate der cCMV-Infektion beträgt für diese Studie somit 0,8 % (95 % CI: 0,04 % - 4,5 %). Die Inzidenzrate der cCMV-Infektionen bei

retroviral exponierten Neugeborenen liegt in den teilnehmenden Studienzentren somit bei 820 cCMV-Infektionen auf 100.000 retroviral-exponierte Neugeborene.

Das Neugeborene mit der cCMV-Infektion wurde im Studienzentrum Frankfurt rekrutiert, die Rate der cCMV-Infektion beträgt in diesem Zentrum 1,2 % (95 % CI: 0,03 %-6,3 %). In den Studienzentren Mannheim und München zeigten sich keine CMV-positiven Befunde, sodass alle anderen eingeschlossenen 121 Neugeborene CMV-negativ getestet wurden. In Abbildung 9 werden die Ergebnisse der einzelnen Studienzentren, sowie das resultierende Endergebnis in einem Flussdiagramm veranschaulicht.

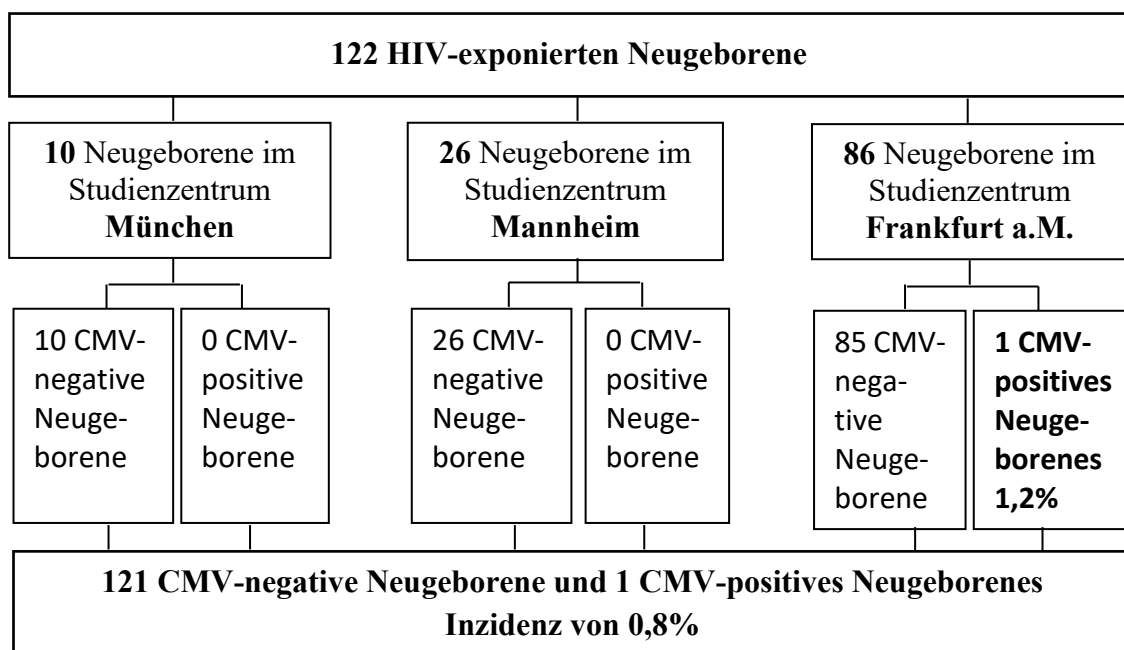


Abbildung 9 Ergebnisse des cCMV-Screenings in den drei Studienzentren mit den jeweiligen relevanten prozentualen Anteilen

Die Studien-Hypothese, dass die Inzidenz der cCMV-Infektionen bei retroviral-exponierten Neugeborenen im prospektiven Studiendesign der retrospektiv ermittelten Inzidenz entspricht, wurde mittels Binomialtest in SPSS überprüft.^{23(pp67-69)} Bei einem erwarteten Testwert von 2,7 % ergab sich ein p-Wert von 0,156, wie in Abbildung 10 dargestellt. Folgerichtig liegt die Wahrscheinlichkeit für das Ergebnis der untersuchten Stichprobe bei 15,6 %, sofern die Inzidenz der cCMV Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen in der Grundgesamtheit 2,7 % betragen würde.^{23(pp67-69)} Somit liegt kein signifikanter Unterschied zum retrospektiv ermittelten Wert vor und die Hypothese kann nicht abgelehnt werden.

		Category	N	Observed Prop.	Test Prop.	Exact Sig. (1-tailed)
VAR00006	Group 1	1,00	1	,008	,027	,156 ^a
	Group 2	,00	121	,992		
	Total		122	1,000		

Abbildung 10 Überprüfung der Studienhypothese $H_0 = 2,7\%$ mittels Binomialtest in SPSS

Eine weitere Hypothese war, dass die Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen größer 0,2 - 0,5 % liegt und somit höher als in der Normalbevölkerung ist.^{2(pp853-859)} Bei Überprüfung des Testwerts von 0,2 % mittels Binomialtest in SPSS ergab sich ein p-Wert von 0,217. Dementsprechend liegt die Wahrscheinlichkeit für das Ergebnis der untersuchten Stichprobe bei 21,7 %, sofern die Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen in der Grundgesamtheit 0,2 % betragen würde.^{2(pp853-859)} Bei Überprüfung des Testwerts von 0,5 % ergab sich ein p-Wert von 0,457. Die Berechnungen sind in Abbildung 11 dargestellt. Dementsprechend liegt die Wahrscheinlichkeit für das Ergebnis der untersuchten Stichprobe bei 45,7 %, sofern die Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen in der Grundgesamtheit 0,5 % betragen würde.^{2(pp853-859)} Es ergibt sich hieraus kein signifikanter Unterschied und die Hypothese, dass die Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen sich von der Normalbevölkerung unterscheidet, muss abgelehnt werden.

		Kategorie	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (1-seitig)
VAR00001	Gruppe 1	,00	1	,008	,002	,217
	Gruppe 2	1,00	121	,992		
	Gesamt		122	1,000		

		Category	N	Observed Prop.	Test Prop.	Exact Sig. (1-tailed)
VAR00006	Group 1	1,00	1	,008	,005	,457
	Group 2	,00	121	,992		
	Total		122	1,000		

Abbildung 11 Überprüfung der Studienhypothese $H_0 = 0,2\%$ und $H_0 = 0,5\%$ mittels Binomialtest in SPSS

Bei Überprüfung der Hypothesen unter Berücksichtigung der Inzidenz des Frankfurter Studienzentrums von 1,2 % ergaben sich ähnliche Ergebnisse mit $p = 0,32$ für den Testwert von 2,7 %, und $p = 0,35$ für den Testwert von 0,5 % sowie $p = 0,16$ bei einem Testwert von 0,2 %.

3.6 Fallbeschreibung des cCMV-infizierten Neonaten

Im Rahmen der Studie wurde bei einem Neugeborenen eine cCMV-Infektion mittels Mundschleimhautabstrich festgestellt, der Abstrich erfolgte am dritten Lebenstag und der CT-Wert des CMV-PCR-Nachweises betrug 22,5. Zur Bestätigung dieses Befunds wurde Urin auf CMV-DNA mittels einer PCR untersucht, hier konnte das Virus mit 8.870.427 IE / ml an Lebenstag sechs und im Verlauf mit 23.101.870 IE / ml an Lebenstag 19 nachgewiesen werden. Das Ergebnis wurde vom virologischen Labor des Universitätsklinikum Frankfurt als hoch positiv eingestuft. Eine Plasma-PCR-Untersuchung auf CMV-DNA fiel mit 740 IE / ml ebenfalls positiv aus.

Bei der cCMV-infizierten Patientin handelte es sich um ein Frühgeborenes von 36+0. SSW mit einem Geburtsgewicht von 2460 g. Die Geburt per sekundärer Sectio nach vorzeitigem Blasensprung verlief komplikationslos aus klarem Fruchtwasser. Die APGAR-Werte betragen 9/10/10 und der Nabelarterien-pH lag bei 7,3. In der initialen klinischen Untersuchung zeigte sich das Frühgeborene in gutem Allgemeinzustand mit dunkel-pigmentierter Haut und prompter Rekapillarisation. Die Fontanelle war im Niveau. Ein regelrechter Auskultationsbefund des Herzens, der Lunge und des Abdomens wurde vorgefunden. Auch im Bereich der Motorik und den Neugeborenenreflexe konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden. Eine Klitorishypertrophie wurde initial dokumentiert, diese zeigte sich jedoch a.e. transient, da im weiteren Verlauf keine Hypertrophie mehr auffiel.

Die HIV-Infektion der Mutter wurde in der Schwangerschaft festgestellt. Die Mutter kam als Flüchtling bereits schwanger nach Deutschland, sodass die HIV-Diagnose erst im zweiten Trimenon gestellt wurde, auch die antiretrovirale Therapie begann somit im zweiten Trimenon der Schwangerschaft. Dabei wurde eine leitliniengerechte Kombination aus Tenofovir (NRTI), Emtricitabine (NRTI) und Rilpivirin (NNRTI) eingesetzt. Die HI-Viruslast der Mutter zeigte sich zum Diagnosezeitpunkt mit 109 Gäq / ml und im Verlauf 232 Gäq / ml erhöht, zur Geburt betrug die Viruslast 21 Gäq / ml, sodass das

HIV-Transmissionsrisiko schließlich als niedrig eingestuft wurde. Beim Neugeborenen erfolgte eine Postexpositionsprophylaxe mit Zidovudine 2 x 4 mg / kg Körpergewicht pro Tag per os für insgesamt 14 Tage.

Der Immunstatus der Mutter zeigte eine erniedrigte CD4/CD8-Ratio von 0,27. Die CD4-Zellzahl betrug 350 / μ l, sodass von einer mittelschweren Immunsuppression auszugehen war. Die CD8-Zellen waren mit 1301 / μ l erhöht.

Der CMV-Status der Mutter ergab im zweiten Trimenon einen seropositiven Befund für CMV-IgG, der Titer betrug 1600 U / ml, das CMV-IgM fiel negativ aus. Da die Mutter als Flüchtling bereits schwanger nach Deutschland kam, sind keine Daten zum CMV-Status der Mutter vor Konzeption vorhanden. Es konnte somit nicht festgestellt werden, ob eine cCMV-Infektion beim Neugeborenen nach maternaler CMV-Primärinfektion vorlag oder nach CMV-Reaktivierung, respektive CMV-Reinfektion.

Zur weiteren diagnostischen Untersuchung nach positivem CMV-Befund erfolgte eine erneute klinische Untersuchung, in der keine neuen Pathologien gefunden wurden. Bei einer augenärztlichen Vorstellung konnte kein Hinweis für eine CMV-Retinitis gefunden werden. Ein Hörtest fiel unauffällig aus. Auch eine Sonographie des Abdomens führte zu keinen pathologischen Befunden. In der Sonographie des Schädels zeigten sich subependymale Zysten beidseits, links maß die Zyste etwa 5 x 7 mm, rechts 3 x 4 mm. Zudem zeigte sich eine thalamostriatale Vaskulopathie rechts. Es bestand somit die Indikation zur Liquor-Untersuchung auf CMV, im Liquor konnte kein CMV nachgewiesen werden. Die Infektion des Neugeborenen wurde aufgrund der sonographischen Pathologien als symptomatische cCMV-Infektion mit ZNS-Beteiligung gewertet. Äußerliche klinische Anzeichen einer CMV-Infektion zeigten sich nicht.

Eine Therapie der symptomatischen CMV-Infektion konnte außerhalb der Studie am 20. Lebensstag etabliert werden, notwendige Kontrolluntersuchungen wurden im Verlauf außerhalb der Studie an die Familie herangetragen, bei mangelnder Compliance aber nur unregelmäßig wahrgenommen. Es zeigte sich im Verlauf bei dem Kind trotz antiviraler Therapie im Neugeborenenalter eine deutliche globale Entwicklungsverzögerung mit autistischen Verhaltensweisen.

4 Diskussion

In dieser multizentrischen Studie wurde erstmalig die Inzidenz der cCMV-Infektion bei retroviral-exponierten Neugeborenen prospektiv in Deutschland untersucht und ergab mit insgesamt einer cCMV-Infektion auf 122 Neugeborene einen Wert von 0,8 % (95 % CI: 0,04 % - 4,5 %). Statistisch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Ergebnis dieser Studie und der retrospektiv ermittelten Inzidenz von 2,7 % oder der Inzidenz in der Normalbevölkerung von 0,5 % ermittelt werden.*

Bei der nachgewiesenen cCMV-Infektion handelte es sich um eine symptomatische Infektion, eine Einteilung in eine maternal primäre oder non-primäre CMV-Infektion konnte nicht erfolgen. Das Neugeborene zeigte eine in Rahmen der Konfirmationsdiagnostik identifizierte Symptomatik, welche in einer Routineversorgung außerhalb der Studie sehr wahrscheinlich ebenso wenig detektiert worden wäre, wie die nachgewiesene cCMV-Infektion selbst, da cCMV-Infektionen in Deutschland in den Neugeborenen *Screening*-Untersuchungen nicht erfasst werden.

Als weitere Beobachtungen konnte in keinem der Fälle eine prä- oder perinatale HIV-Transmission nachgewiesen werden. Die maternale CMV-Seroprävalenz bei HIV-infizierten Frauen betrug in dieser Studie 96,1 % (95 % CI: 89,0 % - 99,2 %).

Das in dieser Studie durchgeführte Neugeborenen-*Screening* auf eine cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Kindern konnte ohne erheblichen Mehraufwand mit den vorhandenen Strukturen umgesetzt werden und fand bei den Eltern Akzeptanz.

Im Folgenden werden die Ergebnisse in Relation mit der aktuellen Studienlage gesetzt und die Relevanz der Studie diskutiert. Auch werden Limitationen benannt und ein Ausblick über mögliche zukünftige Untersuchungen gegeben.

* 2(pp853-859),23(pp67-69).

4.1 Die Inzidenz im deutschen Vergleich

Zu Beginn der vorliegenden Arbeit wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen entsprechend des Ergebnisses einer vorangegangenen retrospektiven Studie aus Deutschland bei 2,7 % liegt.^{23(pp67-69)} Die ermittelte Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen dieser prospektiven Arbeit von 0,8 % fiel jedoch augenscheinlich geringer aus, als a priori erwartet. Die Studien-Hypothese, dass die Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen 2,7 % beträgt,^{23(pp67-69)} konnte mittels Überprüfung mit dem Binominal-Test nicht abgelehnt werden. Der Unterschied zwischen dem Ergebnis der vorliegenden Studie und der retrospektiven Studie ist nicht signifikant.^{23(pp67-69)} Veranschaulicht wird dieses Ergebnis auch durch das Konfidenzintervall der ermittelten Inzidenz von 0,04 % - 4,5 %, in dem 2,7 % enthalten ist.^{23(pp67-69)} Das Ergebnis der Studie liegt somit dem retrospektiv ermittelten Erwartungsbereich.

Bei Betrachtung des gewählten Studiendesigns ist festzustellen, dass der vorliegenden Studie ein prospektives und der herangezogenen Vergleichsstudie ein retrospektives Studiendesign zugrunde liegt.^{23(p64)} Somit ist in dieser Arbeit das Selektionsbias als geringer einzuschätzen. Zudem ist die Teststärke dieser Studie bei 122 eingeschlossenen Studienpatienten höher, als die Teststärke der Vergleichs-Studie mit einer Stichprobe von insgesamt 74 HIV-exponierten Neugeborenen.^{23(p65)} Demnach ist anzunehmen, dass das Ergebnis dieser Studie eine geringere Verzerrung als der vorangegangenen Studie zur cCMV-Inzidenz bei HIV-exponierten in Deutschland aufzeigt und näher an der Inzidenz der Gesamtpopulation HIV-exponierter Neugeborener in Deutschland liegt.

Eine Fehleinschätzung der Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen durch Unter- oder Überschätzung ist bei einer relativ geringen Fallzahl in dieser Studie jedoch möglich. Auch die fehlende Signifikanz des Ergebnisses ist wahrscheinlich auf diesen Aspekt zurückzuführen. Zur Einordnung des Stichprobenumfangs ist relativierend anzumerken, dass die geforderte Stichprobengröße nach vorheriger statistischer Fallzahlschätzung von mindestens 82 Patienten sogar übertroffen wurde und folglich von mindestens einer 93 %-igen Genauigkeit auszugehen ist. Auch im Vergleich zur retrospektiven Studie ist der Stichprobenumfang größer. Insbesondere in Bezug auf die Geburtenrate von ca. 250 HIV-exponierte Kindern Deutschland kann die Stichprobe dieser Studie somit als relativ groß bewertet werden, auch wenn die Gesamtzahl der rekrutierten

HIV-exponierten Neugeborenen für eine statistische Analyse keine große Stichprobenmenge darstellt und somit der Grund für ein mögliches Bias sein könnte.^{14(p18)}

Als weitere Ursache eines Bias ist die relativ geringe Einschussrate von 66,3 % in dieser Studie zu diskutieren. Zur Überprüfung des Einflusses dieser Einschussrate wurde die Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten des Frankfurter Studienzentrums herangezogen, in dem ebenfalls die geforderte minimale Stichprobengröße von 82 Patienten mit 86 eingeschlossenen Patienten erreicht wurde, die Einschussquote hier jedoch bei 95,6 % lag. Bei erneuter Überprüfung der Hypothese, dass die Inzidenz der cCMV-Infektion HIV-exponierter Neugeborener in Deutschland bei 2,7 % liegt, mittels Binomialtest und dem prozentualen Anteil von 1,2 % zeigte sich erneut kein signifikanter Unterschied. Insgesamt zeigten sich übereinstimmende Ergebnisse bei der Überprüfung der Studienhypothese, unabhängig davon, ob das Ergebnis der Frankfurter Studienpopulation oder das Gesamtergebnis dieser Studie für die Berechnung herangezogen wird. Folglich zeigen sich unabhängig der Einschussrate ähnliche Ergebnisse, sodass eine Reliabilität vorliegt und eine Verzerrung aufgrund der Einschussrate als unwahrscheinlich zu werten ist.

Eine Unterschätzung der Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen ist auch aufgrund von falsch-negativen Befunden der PCR auf CMV-DNA des Mundschleimhautabstrichs möglich.* In der Studie von Exler et al. wurden in 1,5 % aller Abstriche (2 / 133) falsch-negative Befunde festgestellt.^{61(p34)} Auf die vorliegende Arbeit mit insgesamt 122 Abstrichen bezogen, entspräche dies ein bis zwei falsch-negativen Befunden. Die Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen läge mit der Korrektur um zwei falsch-negative Abstrich-Ergebnisse bei 2,5 %, wodurch sich ein signifikanter Unterschied zur Inzidenz der cCMV-Infektion in der Normalbevölkerung von 0,2 % - 0,5 % ($p = 0,002$ bzw. $p = 0,025$) rechnerisch ergibt. Die Hypothese, dass die Inzidenz der HIV-exponierten Neugeborenen sich von der Normalbevölkerung unterscheidet, wäre nicht abzulehnen. Im Falle eines einzigen falsch-negativen Befunds läge die Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen bei 1,6 %,

* 61(p34),64(pp1792-1793),65(pp229-230),66(p207)

wodurch ein signifikanter Unterschied zur Inzidenz cCMV-Infektion in der Normalbevölkerung von 0,2 % ($p = 0,025$) rechnerisch zu ermitteln ist. Dem gegenüber sind in weiteren Studien beim Vergleich einer PCR auf CMV-DNA aus einem Mundschleimhautabstrich vs. Urin nur in 0,1 % – 0,3 % der Abstriche falsch-negative Befunde erhoben worden.* Ross et al. fand keine falsch-negative Ergebnisse der Mundschleimhautabstriche im Vergleich zum Goldstandard.^{67(p1416)} Somit kann eine Unterschätzung der Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen durch falsch-negative Befunde nicht ausgeschlossen werden. Vor dem Hintergrund der diversen und unterschiedlichen Studienergebnisse zu falsch-positiven Befunden der PCR auf CMV-DNA aus einem Mundschleimhautabstrich ist keine entsprechend hohe Relevanz für diese Studie abzuleiten.

Eine Überschätzung der Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen durch falsch-positive Befunde der PCR auf CMV-DNA des Mundschleimhautabstrichs sind aufgrund der durchgeführten Bestätigungsdiagnostik mittels PCR auf CMV-DNA im Urin unwahrscheinlich. Unter dem Aspekt der Testmethode mittels Mundschleimhautabstrich wäre somit eine Unterschätzung der Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen dennoch wahrscheinlicher.

Zusammenfassend ist anzunehmen, dass die ermittelte Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen dieser Studie von 0,8 % nahe der Inzidenz der Gesamtzahl der HIV-exponierter Neugeborener in Deutschland liegt. Aufgrund der gewählten Testmethode mittels PCR auf CMV-DNA aus einem Mundschleimhautabstrich ist jedoch am ehesten eine Unterschätzung der Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen in dieser Arbeit möglich.

Letztlich ist eine Über- als auch eine Unterschätzung der Inzidenz in dieser Studie nicht sicher auszuschließen. Für eine genauere Beurteilung, ob die in dieser Studie ermittelte Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierte Neugeborene in Deutschland nahe am

* 64(pp1791-1793),65(pp229-230),66(p207).

realen Wert der Grundgesamtheit liegt, sind weitere Studien mit einer höheren Stichprobengröße und ggf. Anpassung des Studiendesigns erforderlich- Beispielweise wäre eine deutschlandweite Pilotstudie zur Erprobung eines cCMV-Neugeborenen-Screenings bei HIV-exponierten Neugeborenen denkbar.

4.2 Die Inzidenz im europäischen und weltweiten Vergleich

Im folgenden Abschnitt erfolgt die Einordnung der ermittelten Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen in Deutschland im europäischen und globalen Kontext. Folgend werden ausschließlich zum Vergleich Werte herangezogen, die aus Studien mit CMV-Nachweis im Urin oder aus einer Mundspeichelprobe stammen, da diese Untersuchungsmethoden deutlich validere Ergebnisse erzielen als die CMV-Diagnostik aus Blutproben.*

Weltweit werden die Inzidenzen der cCMV-Infektion bei retroviral-exponierten Neugeborenen nach Untersuchungen unterschiedlicher Populationen in mehreren Studien mit Werten in einem Bereich von 2,3 % - 11,4 % angegeben.** Das Ergebnis der vorliegenden Studie ist jedoch mit einer Inzidenz von 0,8 % deutlich geringer. Im Vergleich mit den Ergebnissen von weltweit durchgeführten Forschungsarbeiten zu cCMV-Inzidenz bei HIV-exponierten Neugeborenen erscheint die Inzidenz der cCMV-Infektion in Deutschland deutlich niedriger zu sein. Bei Betrachtung des zugehörigen Konfidenzintervalls von 0,04 % - 4,5 % zeigt sich zwar eine Überschneidung der Wertebereiche.*** Weiterhin kann jedoch im direkten Vergleich mit der vorliegenden Studie von einem deutlich geringeren Ergebnis in Deutschland ausgegangen werden.

Ein Erklärungsansatz könnte die Diversität der unterschiedlichen Studienpopulationen in den Studien darstellen. Zum einen ist hier die Ethnie, die maternale Seroprävalenz von CMV, als auch der soziökonomische Status zu beachten. Die Annahme, dass die Studienpopulation die cCMV-Inzidenz mitbeeinflusst, wird durch die Erkenntnis

* 24(p1103),25(pp915-917),29(pp286-287),30(p731)

** 3(p1519),4(p1791),24(p1103),25(pp915-917),27(p880),28(p1469),29(pp286-287),30(p731),31(pp2-4),68(p42)

*** 3(p1519),4(p1792),24(p1103),25(pp915-917),27(p880),28(p1469),29(pp286-287),30(p731),68(pp39-42)

gestützt, dass in Entwicklungsländern meist höhere Inzidenz für cCMV-Infektionen bei HIV-exponierten Neugeborenen als in Industrie-Staaten beschrieben werden.^{50(p9)} Insbesondere HIV-exponierte Kinder mit afrikanischer Abstammung scheinen ein erhöhtes Risiko für eine cCMV-Infektion aufzuweisen, sodass ein ethnischer Faktor diskutiert wird.^{69(p198)} In dieser Studie wiesen 62,3 % der Neugeborenen eine afrikanische Abstammung auf, sodass die hohe Anzahl an ethnisch afrikanisch-stämmigen Neugeborenen in dieser Studie die Diskrepanz der Inzidenzen der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen in Entwicklungsländern nicht zu erklären vermag. Auch die maternale CMV-Seroprävalenz, die in einigen Studien bei HIV-infizierten Schwangeren mit über 90,0 % angegeben ist und in der vorliegenden Arbeit 96,1 % beträgt, kann nicht zur Erklärung der unterschiedlichen Inzidenzen der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen herangezogen werden.* Zuletzt bleibt bei der Frage der unterschiedlichen cCMV-Inzidenzen im internationalen Vergleich noch der sozioökonomische Status als Erklärungsansatz. Ein wissenschaftlicher Vergleich des sozioökonomischen Status über die kontinentalen Grenzen hinaus erscheint jedoch im Rahmen dieser Arbeit ohne eine entsprechende Kontrollgruppe beispielsweise in einem Entwicklungsland nicht möglich.

Eine weitere Erklärung für den deutlichen Unterschied des Ergebnisses im internationalen Vergleich könnte die gute medizinische Versorgung der HIV-infizierten Schwangeren in Deutschland darstellen, durch die eine HIV-Infektion des Neugeborenen verhindert werden kann.^{16(p3)} Bisherige Studien konnten zeigen, dass deutlich höhere Inzidenzen der cCMV-Infektion bei HIV-infizierten als bei HIV-exponierten Neugeborenen zu erwarten sind.** Bei HIV-infizierten Neugeborenen ergaben sich Inzidenzen von bis zu 26,0 %, obwohl der CMV-Nachweis in diesen Studien meist durch Untersuchung einer Blutprobe erfolgte und somit bei geringerer Sensitivität der gewählten Untersuchungsmethode eine geringere Nachweisquote anzunehmen ist.^{26(pp1019-1021)} Ein Anteil an HIV-infizierten Neugeborenen in den zitierten Studien und einer damit einhergehenden höheren Inzidenz

* 3(pp1519-1523),25(pp915-917)

** 3(p1519),21(pp190-191),26(pp1019-1021),68(pp39-42)

kann somit als Begründung für den Unterschied der Inzidenz-Werte herangezogen werden. In der vorliegenden Arbeit wurde keine HIV-MTCT nachgewiesen, sodass tendenziell von einer niedrigeren Inzidenz ausgegangen werden kann. Eine hinreichende Erklärung scheint dieser Ansatz jedoch nicht zu sein. So wurde in der Studie von Adachi et al. die Inzidenz der cCMV-Infektion für HIV-exponierte aber nicht infizierte Neugeborene mit 4,9 % angegeben.^{26(pp1019-1021)} Diese Inzidenz ist jedoch deutlich höher als das Ergebnis der vorliegenden Studie.^{26(pp1019-1021)}

Um die Faktoren der medizinischen Versorgung und der unterschiedlichen Populationen im Vergleich der Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten zu minimieren, werden europäische Studien zur näheren Betrachtung der Inzidenzen herangezogen. In europäischen Studien zur Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen ergaben sich zusammengefasst Inzidenzen im Bereich von 2,3 % - 4,6 %. Auch im Vergleich dieses Wertebereichs mit dem Ergebnis dieser Studie von 0,8 % erscheint die ermittelte Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen in Deutschland deutlich geringer zu sein. Bei Betrachtung des zugehörigen Konfidenzintervalls von 0,042 % - 4,49 % ist die Abweichung jedoch nicht mehr besonders eindrücklich, da die Wertebereiche eine größere Übereinstimmung aufweisen. Diese Erkenntnis zeigt zum einen, dass die Diversität der Populationen ein möglicher Grund für den Unterschied der ermittelten Inzidenzen der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen im weltweiten Vergleich zu sein scheint. Zudem wird deutlich, dass das Ergebnis der vorliegenden Arbeit nahe den bisherigen europäischen Werten zur cCMV-Inzidenz bei HIV-exponierten Neugeborenen einzuordnen ist und somit auch nahe am realen Wert zu liegen scheint.

Insgesamt erscheint beim direkten Vergleich der in dieser Studie ermittelte Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen von 0,8 % mit zurückliegenden weltweiten oder europäischen Studienergebnissen etwas niedriger zu sein. Letztlich entsteht der Eindruck, dass die ermittelte Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen in Deutschland zwar nahe am realen Wert liegt, jedoch zum Zeitpunkt der Stichprobe niedriger ausgefallen als in vorherigen Studien.

4.3 Die Inzidenz im zeitlichen Verlauf

Der Zeitpunkt der Datenerhebungsphase einer Studie wurde in vorherigen Arbeiten zur Inzidenzen der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen als relevant beschrieben, denn es wurde in vorrangegangenen Arbeiten ein Rückgang der cCMV-Inzidenz bei HIV-exponierten Neugeborenen im zeitlichen Verlauf festgestellt.^{3(p1519),68(pp39-42)} Das niedrigere Ergebnis dieser Arbeit mit einer Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen von 0,8 % könnte mit einer allgemein rückläufigen Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen erklärt werden. Neben der geographischen Einordnung des Studienergebnis, kann demzufolge auch eine zeitliche Einordnung der ermittelten Inzidenz zur weiteren Interpretation des Ergebnisses dieser Studie hilfreich sein.

Marin Gabriel et al. erhoben die Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen von 1987 bis 2003 in Spanien und verglichen die Inzidenz, die sich vor 1997 ergab mit der Inzidenz, die nach 1997 ermittelt wurde.^{68(pp39-42)} Hierbei konnte ein signifikanter Unterschied der Inzidenzen von 9,2 % vor 1997 und 1,3 % ab 1997 festgestellt werden.^{68(pp39-42)} Auch Guibert et al. wiesen einen signifikanten Rückgang der cCMV-Inzidenzen bei HIV-exponierten Neugeborenen im Verlauf der untersuchten Jahre nach, so sank die Inzidenz in den USA von 3 % in den Jahren 1993 -1996 auf 1,5 % in den Jahren 2001 - 2004.^{3(p1519)}

Werden vor diesem Hintergrund die ermittelten Inzidenzen in den USA betrachtet, so zeigen sich bis zum Jahr 2005 insgesamt hohe Inzidenzen von 3 % - 6,5 %, während im Zeitraum 2007 - 2015 eine Inzidenz von nur 0,9 % festgestellt wurde.*

Einschränkend muss hier erwähnt werden, dass die cCMV-Diagnose bei Purswani et al. mittels Untersuchung einer Blut-Probe gestellt wurde, deren Sensitivität als unzulänglich bewertet wurde.^{35(pp83-86)} Aus diesem Grund erfolgte eine rechnerische Korrektur des

* 24(p1103),25(pp915-917),27(p880),35(p86)

Werts auf 1,2 % - 1,3 %.^{35(p86)} Smith et al. ermittelten zwischen 2009 und 2019 eine Inzidenz von 2,5%.^{31(pp2-4)} Insgesamt deutet sich auch in der USA ein Rückgang der Inzidenz von cCMV-Infektionen bei HIV-exponierten Neugeborenen an.^{35(pp86-87)}

Im europäischen Raum wurden bis 2004 Inzidenzen von 2,3 % - 4,6 % erhoben. * In der bereits erwähnten retrospektiven deutschen Studie mit einer Inzidenz von 2,7 % wurden Daten aus den Jahren 2008 bis 2012 berücksichtigt.^{23(p64)} Unter Berücksichtigung der nun vorliegenden Arbeit mit einer Inzidenz von 0,8 %, die im Zeitraum von 2017 bis 2021 durchgeführt wurde, kann ebenfalls eine rückläufige Inzidenz in den europäischen Ländern vermutet werden. Im Vergleich der ermittelten Inzidenz von 0,8 % zum Ergebnis der spanischen Studie von Marin Gabriel et al. zeigt sich ein signifikanter Unterschied, sodass auch dieses Ergebnis auf eine rückläufige Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen hindeutet.^{68(pp39-42)}

Unter Berücksichtigung der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage können einige medizinische Begründungen für eine rückläufige Inzidenz der cCMV-Infektionen bei HIV-exponierten Neugeborenen gefunden werden. Ein möglicher Grund für eine Senkung der Inzidenz von cCMV-Infektionen bei HIV-exponierten Neugeborenen in Industriestaaten könnte die Verbesserung der Schwangerschaftsvorsorge im speziellen Hinblick auf die HIV-Infektion darstellen. Im Allgemeinen wurde in den letzten Jahren der Prävention der CMV-Infektion in der Schwangerschaft mehr Bedeutung zugesprochen, so erschien 2014 die Leitlinie „Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen“, in der eine Untersuchung aller Schwangeren auf CMV empfohlen wurde, eine Hygieneberatung sollte bei CMV-seronegativen Schwangeren erfolgen.^{70(p190)} In einer Neuauflage aus dem Jahr 2021 wurde zudem für alle Schwangeren eine Hygieneberatung bezüglich CMV-Infektionen empfohlen.^{71(210,221)} Bei Einhaltung einiger Verhaltensregeln kann das Risiko einer Erstinfektion mit CMV während der Schwangerschaft deutlich reduziert werden, doch auch seropositive Schwangere könnten profitieren, da hierdurch CMV-Reinfektionen in der Schwangerschaft vermieden werden können.^{71(p221)} Diese Errungenschaft wird

* 3(p1519),23(pp67-69),68(pp39-42)

als eine der großen Public Health Erfolge des 21. Jahrhunderts angesehen.^{72(p11)} Unterschiedliche Studien zu dieser Thematik zeigen jedoch heterogene Ergebnisse, sodass eine Auswirkung der Hygieneaufklärung auf die Inzidenz der cCMV-Infektion nicht eindeutig zuzuordnen ist.^{73(pp952-953)}

Des Weiteren kann eine bessere Diagnostik und Versorgung HIV-infizierter Frauen zu einer möglichen Senkung der Inzidenz der cCMV-Infektion HIV-exponierter Neugeborener beigetragen haben. Zu den Meilensteinen der HIV-Behandlung der letzten Jahrzehnte zählt die Etablierung und kontinuierliche Verbesserung der antiretroviralen Therapie für HIV-Infizierte, mit der die HIV-Viruslast deutlich gesenkt und eine Besserung der Immunsuppression erzielt werden konnte. Diese verbesserte medikamentöse Versorgung ist auch ein relevanter Faktor in der Schwangerschaft in Bezug auf die CMV-Reaktivierung und CMV-Transmission.* In diesem Zusammenhang konnte nach Einführung der antiretroviralen Therapie eine rückläufigen cCMV-Inzidenzen bei HIV-exponierten Neugeborenen beobachtet werden.^{74(pp895-897)} In dieser Dissertationsarbeit zeigte sich mehrheitlich eine leitliniengerechte cART mit niedriger Viruslast und adäquater CD4-Zellzahl bei den HIV-infizierten Frauen und eine tendenziell geringere Anzahl an cCMV-Infektionen als a priori erwartet. Eine kontinuierliche Verbesserung der antiviralen Therapie und Etablierung neuer Medikamente kann somit zu einer Verringerung der cCMV-Infektionen beigetragen haben.^{16(pp8-22),18(pp4-19)}

Auch der Diagnosezeitpunkt der HIV-Infektion in der Schwangerschaft und damit der Zeitpunkt, an dem eine cART begonnen wird, scheint ein einflussreicher Faktor in Bezug auf die cCMV-Infektion beim Neugeborenen zu sein. Nach aktueller AWMF-Leitlinie soll allen schwangeren Frauen in der Frühschwangerschaft eine Untersuchung auf eine HIV-Infektion angeboten werden, sodass entsprechende therapeutische Maßnahmen zeitgerecht erfolgen können.^{16(p6),71(p110)} Guibert et al. zeigten, dass der Zeitpunkt des Beginns einer antiretroviralen Therapie in Bezug auf eine Schwangerschaft eine signifikante Auswirkung auf die cCMV-Inzidenz ausübt.^{3(p1519)} So war der Beginn einer antiretroviralen Therapie vor der Schwangerschaft oder im ersten Trimester mit einer niedrigeren cCMV-

* 3(pp1519-1524),25(pp915-917),26(pp1019-1021),74(pp895-897)

Inzidenz assoziiert, als der Beginn der antiretroviralen Therapie im zweiten Trimester der Schwangerschaft.^{3(p1523)} In der vorliegenden Studie begann die Mutter des Neugeborenen, bei dem die cCMV-Infektion detektiert wurde, ihre cART erst im zweiten Trimenon, da die Schwangere zu diesem Zeitpunkt nach Deutschland kam und die HIV-Infektion erst zu diesem Zeitpunkt festgestellt wurde. Dieses Fallbeispiel veranschaulicht somit den nachgewiesenen Zusammenhang zwischen Startzeitpunkt der cART in der Schwangerschaft und der Inzidenz der cCMV-Infektion beim HIV-exponierten Neugeborenen.

Zuletzt kann die Verbesserung der geburtshilflichen Praktiken bei Frauen mit HIV-Infektion zu einer geringeren Inzidenz der cCMV-Infektion beigetragen haben, wie unter anderem von Pitzen et al. beschrieben.^{17(p30)}

Die aufgeführten Maßnahmen tragen dazu bei, dass die Zahl an HIV-Transmissionen im zeitlichen Verlauf deutlich reduziert werden konnte.^{16(pp3-22)} Da cCMV-Infektionen gehäuft bei HIV-infizierten Neugeborenen in Form von Co-Infektionen auftreten und dann auch zu einer höheren sowie prolongierten Viruslast mit erhöhtem Mortalitätsrisiko und schnellerer Progression der HIV-Infektion führen, erscheinen die Maßnahmen essentiell zur Reduktion der Anzahl der cCMV-Infektionen beizutragen.^{22(pp20-21)}

Unwahrscheinlich scheint ein Zusammenhang der tendenziell rückläufigen Inzidenz mit dem CMV-Serostatus der HIV-infizierten Schwangeren zu sein. Nachweislich wurde eine erhöhte Inzidenz der cCMV-Infektion bei retroviral-exponierten Neugeborenen mit einer hohen CMV-Seroprävalenz bei HIV-infizierten Schwangeren assoziiert.^{12(p272)} In dieser Studie wurde eine hohe maternale CMV-Seroprävalenz von 96,1 % gefunden, die vergleichbar mit den Ergebnissen vorangegangener Studien ist.^{3(p1519),25(pp915-917)} Eine Veränderung in der CMV-Seroprävalenz lässt sich nicht finden, sodass hieraus eine Änderung der Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen nicht zu begründen ist.

Insgesamt ergeben sich aus der aktuellen Datenlage und dem Ergebnis der vorliegenden Studie Hinweise auf eine rückläufige Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen in den Industrie-Staaten über die letzten Jahrzehnte. Unter anderem kann eine frühe und suffiziente Versorgung von HIV-infizierten Schwangeren mit einer antiretroviralen Therapie essentiell für den Schutz des ungeborenen Kindes vor einer cCMV-Infektion beitragen.^{3(pp1519-1524)} Für Entwicklungsländer ist die Datenlage nicht ausreichend,

um einen entsprechenden Vergleich anzustellen, sodass die Hypothese zunächst auf die Industriestaaten begrenzt bleibt. Zur Überprüfung dieser Hypothese sind jedoch weitere Studien mit größeren Fallzahlen notwendig.

4.4 Die Inzidenz im Vergleich zu nicht-HIV-exponierten Neugeborenen

Im Vergleich zu der im „Handbuch der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie“ angegebenen allgemeinen Inzidenz der cCMV-Infektion in Deutschland von 0,2 % - 0,5 % erscheint die ermittelte Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen von 0,8 % etwas erhöht.^{2(pp853-859)} Statistisch konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der Häufigkeit der cCMV-Infektion HIV-exponierter und nicht-HIV-exponierter Neugeborener ermittelt werden. In dieser Studie ließ sich somit keine signifikant höhere Inzidenz HIV-exponierter Neugeborener im Vergleich zur Normalbevölkerung nachweisen.

In den bisherigen internationalen Studienergebnissen zeigten sich überwiegend erhöhte Inzidenzen der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen gegenüber der nicht-exponierten Neugeborenen.* Im Zusammenhang mit der beschriebenen rückläufigen Tendenz der cCMV-Inzidenz im zeitlichen Verlauf kann zusammenfassend festgehalten werden, dass die Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten gegenüber nicht-HIV-exponierten Neugeborenen in den untersuchten Jahren bis mindestens 2010 weltweit, d.h. auch in den Industrienationen, signifikant höher war.**

Aktuell lässt sich ein erhöhtes Risiko der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen zumindest in den Industrienationen nicht mehr nachweisen, entsprechende Studien liegen nicht vor. In der vorliegenden Studie zeigte sich mit einer Inzidenz von 0,8 % ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Wird jedoch das zugehörige Konfidenzintervall von 0,04 % - 4,5 % betrachtet, so sind nachweislich mehr Werte oberhalb des für die Normalbevölkerung angegebenen Wertebereichs von 0,2 % - 0,5 % zu finden, sodass weiterhin eine höhere Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten gegenüber

* 3(pp1519),26(pp1019-1021),28(pp1469-1471)

** 3(pp1519-1520),26(pp1019-1021),28(pp1469-1471)

nicht-exponierten Neugeborenen wahrscheinlicher ist.^{2(pp853-859)} Darüber hinaus ist fraglich, ob die Inzidenz der cCMV-Infektion in der deutschen Gesamtbevölkerung aktuell noch bei 0,2 % - 0,5 % liegt.^{2(pp853-859)} Auch zur Inzidenz der cCMV-Infektion der Gesamtbevölkerung in Deutschland liegen keine aktuellen Studien vor, sodass ein fundierter Vergleich nicht möglich ist.

Unter Berücksichtigung der ersichtlichen Daten ist somit keine beweisende Aussage zum erhöhten Risiko HIV-exponierter Neugeborener in Deutschland möglich, die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen jedoch nahe, dass die Inzidenz von cCMV-Infektionen bei HIV-exponierten Neugeborenen trotz der insgesamt rückläufig erscheinenden Tendenz, gegenüber der Normalbevölkerung weiterhin erhöht ist.

Als Grund für die anzunehmende erhöhte Inzidenz der cCMV-Infektion bei retroviral-exponierten Neugeborenen wird die hohe CMV-Seroprävalenz bei HIV-infizierten Schwangeren angeführt, die zu einer Reaktivierung oder Reinfektion mit dem Zytomegalievirus in der Schwangerschaft führen kann.^{50(pp6-9)} Kenneson et al. fanden, dass eine hohe maternale CMV-Seroprävalenz signifikant mit einer höheren Rate an cCMV-Infektionen assoziiert ist.^{12(p272)} In der vorliegenden Studie zeigte sich eine hohe maternale CMV-Seroprävalenz von 96,1 %. Der Wert ist mit den Ergebnissen vorangegangener Studien vergleichbar, die bei HIV-infizierten Schwangeren eine erhöhte CMV-Seroprävalenz von über 90,0 % zeigten.^{3(p1519),25(pp915-917)} Daraus ergibt sich, dass cCMV-Infektionen bei HIV-exponierten Neugeborenen zu einem großen Anteil nach maternaler sekundärer, d.h. nach Reinfektion oder Reaktivierung durch das Zytomegalievirus in der Schwangerschaft erfolgen, wie bereits von Hamprecht et al. publiziert wurde.^{5(pp1380-1382)}

Als Begründung der erhöhten Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-Infektion führten Ellington et al. die maternale HIV-induzierte Immunsuppression als entscheidenden Faktor auf.^{74(pp895-897)} In der vorliegenden Studie wurden bei den HIV-infizierten Schwangeren insgesamt niedrige Viruslasten mit überwiegend adäquaten Immunstatus beobachtet, die wahrscheinlich mit der suffizienten cART-Versorgung der Schwangeren in Verbindung stehen. Vorangegangene Arbeiten fanden zudem eine signifikante Assoziation zwischen einer niedrigen maternalen CD4-Zellzahlen (< 200 / μ l) und einer erhöhten Rate an

materno-fetalen CMV-Transmissionen.* Zum CD4-Zellstatus bezogen auf eine kindliche cCMV-Infektion ließen sich in dieser Arbeit keine signifikanten Korrelationen feststellen, die HIV-infizierte Mutter des cCMV-infizierten Neugeborenen zeigte jedoch eine verminderte CD4-Zellzahl, wengleich die CD4-Zellzahl mit 350 / μ l noch über dem in der Literatur beschriebenen Wert von 200 / μ l lag.^{3(p1519)} Ein Zusammenhang zwischen dem Immunstatus der HIV-infizierten Schwangeren und der Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen scheint demnach ein relevanter Faktor zu sein.

Als weiterer Grund für ein erhöhtes Risiko einer cCMV-Infektion in der Population der HIV-exponierten Neugeborenen kann der Synergismus zwischen CMV und HIV angeführt werden. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich keine prä- bzw. perinatale HIV-Transmission und auch die Inzidenz der cCMV-Infektion fiel geringer aus als in Studien, in denen eine HIV-Transmission nachgewiesen wurde.^{26(pp1019-1021)} Übergreifend wurde eine höhere Rate an cCMV-Infektion bei HIV-infizierten Neugeborenen als bei HIV-exponierten oder nicht-exponierten Neugeborenen gefunden.** Dieser Aspekt unterstreicht somit erneut, dass eine suffiziente Versorgung HIV-infizierter Schwangerer mit einer cART nicht nur HIV-Infektionen, sondern auch weitere Co-Infektionen wie eine cCMV-Infektion verhindern kann.

Anhand der genannten Argumente ist ein erhöhtes Risiko der cCMV-Infektion wie auch eine rückläufige Tendenz der Infektionszahlen in den letzten Jahren bei HIV-exponierten Neugeborenen nachzuvollziehen, wengleich möglicherweise derzeit noch nicht alle relevanten Risikofaktoren bekannt sind. Weiterhin ist von einem erhöhten Risiko einer cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen auszugehen. Aktuelle und signifikante Studienergebnisse zu dieser Annahme sind derzeit jedoch nicht vorhanden, sodass weitere Studien diesbezüglich notwendig sind.

* 3(pp1519-1523),28(p1469)

** 4(p1791),21(pp190-191),26(pp1019-1021)

4.5 Charakteristika der HIV-exponierten Neugeborenen

Der Geburtsvorgang erfolgte in der vorliegenden Studie in 44,6 % der Fälle per Kaiserschnitt und liegt damit etwas über dem Durchschnitt in der Allgemeinbevölkerung von 29,7 %.⁷⁵ In Bezug auf die Normalbevölkerung wird zudem bei HIV-exponierten Neugeborenen eine höhere Rate an Frühgeburtlichkeit, ein geringeres Geburtsgewicht und eine vermehrte Diagnose von SGA beobachtet.^{76(p98)} Das mediane Gestationsalter von 39 + 2 SSW liegt in der Norm. Frühgeburtlichkeit zeigte sich in dieser Studie in 6,1 % der Fälle, Deutschlandweit etwa in 8,4 % der Fälle, sodass auch hier kein wesentlicher Unterschied zu vermerken ist.^{77(pp39-42)} Im Vergleich zu den vom Robert-Koch-Institut (RKI) im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KIGGS-Studie) veröffentlichten Werten zum Geburtsgewicht von 3371,8 g zeigte sich in dieser Studie mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 3291 g ein leicht geringer Wert, der sich im Bereich der 25. Perzentile im Deutschen Vergleich befindet.^{78(pp30-31),79(p674)}

Die Einteilung VLBW erfolgte in 0,9 % der Fälle, dies entspricht in etwa der Rate aller Neugeborenen in Deutschland von etwa 0,8 % - 1,5 %.^{80(p79)} LBW wurde in dieser Arbeit in 6,1 % der Fälle gefunden und entspricht ebenfalls dem deutschen Durchschnitt von ca. 7 %.^{81(p2298)} Die Rate an Neugeborenen mit Diagnose SGA von 4,4 % fielen im Vergleich zu den durchschnittlichen Werten in Deutschland von ca. 5 % unwesentlich kleiner aus.^{82(p530)} Die Geburtslänge betrug im Durchschnitt 50,9 cm (21 -58 cm) und lag damit ebenfalls im deutschen Durchschnitt.^{78(pp20-21)}

Auffällig hoch zeigte sich die kardiale Fehlbildungsrate von 8,20 %, die in der Allgemeinbevölkerung mit 0,8 % angegeben ist.^{80(p454)} Ursache hierfür könnte die HIV-Exposition, wie auch die mütterliche cART sein. So sind erhöhte Fehlbildungsraten zu verschiedenen antiretroviralen Medikamenten beschrieben.^{16(pp7-12)} Zu Bedenken ist, dass bei den zehn Neugeborenen mit kardialer Diagnose nur drei Patienten einem antiretroviralen Medikament in der Schwangerschaft ausgesetzt waren, zu dem eine erhöhte Fehlbildungsrate angegeben ist, oder zu dem unzureichende Daten zur Einschätzung des Risikos bezüglich der Fehlbildungsrate vorliegen.^{16(pp7-12)} Weitere Studien zur Rate an kardialen Fehlbildungen, insbesondere in Bezug auf die Therapiesicherheit von antiretroviralen Medikamenten in der Schwangerschaft erscheinen daher sinnvoll.

Insgesamt konnte bei den HIV-exponierten Neugeborenen ein leicht geringeres Geburtsgewicht beobachtet werden und es zeigte sich eine signifikant höhere Rate an kardialen Erkrankungen.

4.6 Einordnung des Fallberichts der cCMV-Infektion

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde eine cCMV-Infektion (0,8 %) bei HIV-exponierten Neugeborenen nachgewiesen und bestätigt. Hervorzuheben ist, dass die Infektion in einem Neugeborenen nachgewiesen wurde, dessen Mutter die cART erst nach HIV-Diagnose im zweiten Trimenon begann und dementsprechend eine erhöhte CMV-Transmissionswahrscheinlichkeit aufgrund dieser Konstellation vorlag, wie von Smith et al. bereits beschrieben.^{31(p5)} Eine Einteilung in eine maternale primäre oder sekundäre CMV-Infektion konnte nicht erfolgen, da Daten zum CMV-Serostatus der Mutter migrationsbedingt nur zum Zeitpunkt des zweiten Trimenon der Schwangerschaft vorlagen und keine Angaben zum CMV-Serostatus zu Beginn oder gar vor der Schwangerschaft erhoben werden konnten.

Das Neugeborene mit cCMV-Infektion wurde als Frühgeborenes von 36 SSW geboren und zeigte somit ein geringeres Gestationsalter als die meisten Neugeborenen dieser Studie ohne cCMV-Infektion. Auch das Geburtsgewicht des HIV-exponierten Neugeborenen mit cCMV-Infektion fiel mit 2460 g geringer aus als das mittlere Geburtsgewicht sowohl der Studienpopulation, als auch der Normalbevölkerung.^{78(pp30-31),79(p674)} Duryea et al. beschrieben diese Zusammenhänge bereits^{25(pp915-917)}. So zeigte sich in deren Studie ein signifikant geringeres Gestationsalter und ein signifikant geringeres Geburtsgewicht der cCMV-infizierten und HIV-exponierten Neugeborenen.^{25(pp915-917)}

Bei Nachweis von subependymalen Zysten und einer thalamostriatalen Vaskulopathie wurde die cCMV-Infektion des Kindes als symptomatisch eingestuft. Bezüglich der Schwere der Symptomatik einer cCMV-Infektion konnten Hinweise für eine Korrelation mit der CMV-Viruslast im Urin in wissenschaftlichen Arbeiten gefunden werden.^{83(p124)} In der Literatur sind mediane Werte von 8.500.000 IE / ml beschrieben.^{83(p123)} Nijman et al. wiesen zudem bei symptomatischen cCMV-Infektionen mit zerebraler Beteiligung höhere CMV-DNA-Werte nach.^{83(p123)} Diese Angaben sind passend zu den Werten des vorliegenden Fallbeispiels, in dem sich eine hohe Viruslast im Urin von 8.870.427 IE / ml

mit im Verlauf weiter ansteigenden Werten von bis zu 23.101.870 IE / ml zeigten, wobei das Kind eine zerebrale Beteiligung der cCMV-Infektion aufwies.

Auch für die Viruslast im Blut ist eine Korrelation zwischen der Höhe der Viruslast und der Schwere der cCMV-Symptome beschrieben. * Marsico et al. beschrieben im Median eine Viruslast im Blut von 3,6 log IE und 3,8 log IE bei cerebraler Beteiligung.^{85(pp1400-1402)} Umgerechnet zeigte sich in dieser Studie eine Viruslast im Blut von 2,9 log IE (740 IE / ml), sodass die laborchemische Viruslast trotz ZNS-Beteiligung in dieser Studie geringer ausfiel als vorbeschrieben. ** Die Korrelation zwischen der Viruslast einer Blutprobe und der Schwere der Infektion konnte in dem vorliegenden Fallbeispiel nicht beobachtet werden.

Insgesamt sind bei symptomatischen cCMV-Infektionen wie beispielsweise ZNS-Beteiligungen höhere Raten an Langzeitfolgen beschrieben.^{86(pp1264-1265)} In dem vorliegenden Fall zeigte das Kind im Verlauf eine globale Entwicklungsstörung mit Stereotypien passend zu einer Autismus-Spektrum-Störung. Eine vorangegangene Studie konnte zeigen, dass Autismus bei Kindern mit Zustand nach cCMV-Infektion öfter zu diagnostizieren ist.^{86(pp1264-1265)}

Explizit hervorzuheben ist schlussendlich, dass das Neugeborene mit der cCMV-Infektion eine Symptomatik zeigte, diese cCMV-Infektion jedoch nur durch die in dieser Studie durchgeführte *Screening*-Untersuchung diagnostiziert wurde. Die isolierte ZNS-Symptomatik zeigte sich bei weiterführender Diagnostik nach Diagnosestellung der cCMV-Infektion. Ohne ein Neugeborenen-*Screening* auf eine cCMV-Infektion dieses HIV-exponierten Neugeborenen wäre das Kind weder auf eine cCMV-Infektion untersucht worden, noch hätte ohne Diagnosestellung die Möglichkeit einer Therapie bestanden.^{87,88} Das Kind hätte sehr wahrscheinlich im weiteren Verlauf die beschriebene tiefgreifende Entwicklungsstörung gezeigt, ohne dass eine entsprechende medizinische Erklärung im Nachhinein möglich gewesen wäre. Neben der größeren psychischen Belastung der Eltern aufgrund der fehlenden Erklärung für die Entwicklungsstörung, wären

* 84(pp104-231),85(pp1400-1402)

** 84(pp104-231),85(pp1400-1402)

weitergehende diagnostische Schritte wie kostenintensive genetische Untersuchungen, eine kranielle Bildgebung mittels MRT und Lumbalpunktion in Sedierung sowie aufwendige Stoffwechselfdiagnostik absehbar notwendig geworden.* Zudem ist auf Basis der aktuell Datenlage anzunehmen, dass das Kind aufgrund seiner cCMV-Infektion ohne eine antivirale Therapie ein höheres Risiko für weitere gesundheitliche Störungen erlitten hätte.

Der beschriebene Fall einer symptomatischen cCMV-Infektion, die ohne *Screening*-Untersuchung im Rahmen dieser Studie nicht erkannt worden wäre, lässt schlussfolgern, dass es eine Dunkelziffer an Fällen nicht-diagnostizierter cCMV-Infektionen gibt. Diese Kinder mit teils schweren Entwicklungsstörungen werden jedoch trotz umfangreicher Diagnostik im Nachhinein keine Chance auf eine Diagnose d.h. eine Klärung der zugrundeliegenden Ursache ihrer Beeinträchtigung haben, da in Deutschland die retrospektive Diagnose einer cCMV-Infektion aufgrund der vorgeschriebenen Vernichtung der Neugeborenen-*Screening*karte spätestens nach 3 Monaten oftmals nicht möglich ist.^{91(pp198-199)}

4.7 Sinnhaftigkeit des CMV-Neugeborenen-*Screenings*

Wie einleitend bereits beschrieben wurde ein universelles CMV-Neugeborenen-*Screening* bereits seit 2015 von führenden Experten dieses Forschungsgebietes gefordert.^{47(p178)} Vor dem Hintergrund, dass nur wenige cCMV-Infektionen durch klinische Untersuchungen detektiert werden^{1(pp86-95)}, wird auch in aktuelleren Publikationen die Umsetzung eines universellen *Screening* auf cCMV-Infektionen weiterhin zeitnah gefordert.^{92(p385)}

Auch in der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass symptomatische cCMV-Infektionen ohne ein einheitliches Neugeborenen-*Screening* übersehen werden können, sodass sekundärpräventive Maßnahmen, zusätzlich zu den bestehenden primärpräventiven Maßnahmen in der Schwangerschaft, zur besseren Versorgung von Neugeborenen sinnvoll erscheinen. Da durch eine Serum-Untersuchung der Schwangeren auf CMV das Risiko einer cCMV-Infektion ebenfalls nicht sicher eingeschätzt werden kann, sollte daher ein

* 89(pp405-408),90(pp1630-1633)

einheitliches Neugeborenen-Screening auf cCMV-Infektionen für Deutschland erneut zur Diskussion gestellt werden.^{71(p218)} Zumindest sollte bei erhöhter Inzidenz ein Neugeborenen-Screening auf eine cCMV-Infektion für die Risikogruppe der HIV-exponierten Neugeborenen erwogen werden.

Zusammengefasst stützen sich die Empfehlungen zur Einführung eines universellen Neugeborenen-Screenings auf cCMV-Infektionen auf die Tatsache, dass die cCMV-Infektion die häufigste kongenitale Infektionskrankheit ist und deren Symptome nicht pathognomonisch für die Erkrankung sind, sodass diese nicht nur bei asymptomatischen, sondern auch symptomatischen Kindern übersehen werden können, wie in dieser Arbeit gezeigt.^{51(p293),93(p4)} Zu einer weiteren Unterschätzung des Ausmaßes von cCMV-Infektionen führt, dass viele Symptome erst im späteren Verlauf offensichtlich werden, ein Nachweis einer cCMV Infektion meist aber nur in den ersten drei Lebenswochen erfolgen kann.^{7(p112),51(p293)} Ohne das einheitliche Neugeborenen-Screening im Rahmen dieser Arbeit, wäre die ZNS-Beteiligung unseres Patienten sehr wahrscheinlich übersehen worden und eine Diagnose der Erkrankung hätte bei Auftreten der Entwicklungsstörung jenseits von drei Lebensmonaten nicht mehr gestellt werden können.^{91(pp198-199)} Publikationen machen zudem immer wieder auf die Tatsache aufmerksam, dass cCMV-Infektionen auch trotz äußerlich erkennbarer Symptome nicht diagnostiziert werden und es somit zu einer Unterschätzung und zu einer geringen Wahrnehmung der Erkrankung kommt.^{60(pp362-365),92(p1386)} Unnötige Diagnostik bei Kindern mit Entwicklungsstörungen im Langzeitverlauf unklarer Genese und daraus folgend psychische Belastung der Angehörigen und Kosten könnten hier durch ein cCMV-Screening vermieden werden.^{51(p293)}

4.7.1 Durchführbarkeit des Screenings

Ein universelles Neugeborenen-Screening auf cCMV-Infektionen wird aktuell in keinem Land vollumfänglich systematisch durchgeführt.^{44(p126)} Die Umsetzung eines Neugeborenen-Screenings auf eine cCMV-Infektion ist jedoch, wie im Rahmen dieser Studie auch für Deutschland gezeigt, zu realisieren. Das Screening mittels Mundschleimhautabstrich in den ersten Lebenstagen war problemlos umzusetzen, so wurden die meisten Proben am ersten oder zweiten Lebenstag entnommen. Der Mundschleimhautabstrich bietet sich bei hoher Sensitivität und Spezifität sowie aufgrund der einfachen Entnahme-Technik, dem

Kostenfaktor und einer verbesserten Transport- und Aufbewahrungsmöglichkeit im Vergleich zur Urinprobe an.* Strukturen zur Probenversendung und Verarbeitung bestehen bereits und können für das *Screening* genutzt werden.

Trotz der guten Evidenz und Umsetzbarkeit dieser *Screening*-Methode, wird weiterhin ein *Screening* mittels DBS präferiert, da ein *Screening* mittels Mundschleimhautabstrich den verfügbaren Quellen zu Folge bei Einführung eine logistische Herausforderung darstellen würde.^{92(p1385)} Dabei ist die Nachweismethode aus DBS nicht sensitiv genug.^{39(p1380)} Urin ist weiterhin Goldstandard in der Diagnostik, jedoch insbesondere bei weiblichen Neugeborenen mitunter schwer zu gewinnen.** Die Methode der CMV-PCR aus einer Mundspeichelprobe auf der Trockenblutkarte gilt es weiter zu untersuchen.^{38(pp104-337)}

Da das *Screening* möglichst bei Geburt und spätestens bis zum 21. Lebenstag erfolgen sollte, sind die ersten beiden regulären Vorsorgeuntersuchungen denkbar und sinnvoll.^{8(p251)} Bei einem *Screening* nach der ersten Lebensstunde ist ein Abstand zwischen dem Mundschleimhautabstrich und der letzten Stillmahlzeit einzuhalten, um die Anzahl falsch-positiver CMV-Nachweise zu minimieren.^{59(p182)} Dieser Aspekt musste in der vorliegenden Studie nicht beachtet werden, da Stillen als Ausschlusskriterium definiert wurde.

Somit kann geschlussfolgert werden, dass ein Neugeborenen-*Screening* auf eine cCMV-Infektion mittels Mundschleimhautabstrich in Deutschland gut umsetzbar wäre.

4.7.2 Prüfung der Kriterien nach Wilson und Jungner

Für ein *Screening* von Neugeborenen auf eine Erkrankung gelten weiterhin die Voraussetzungen nach Wilson und Jungner.^{94(p13)} Bei Prüfung, ob ein Neugeborenen-*Screening* auf cCMV-Infektionen diese notwendigen Voraussetzungen erfüllt, kann nun zu den aus-

* 37(pp2115-2117),60(pp362-365)

** 7(p112),66(p207),92(p1385)

fürlich dargestellten Grundsätzen bezüglich der Bedeutung und Kenntnis der Erkrankung und der Testmöglichkeit sowie Kosteneffizienz folgende wesentliche Aspekte ergänzt werden: Die Inzidenz der cCMV-Infektion liegt in der Normalbevölkerung bei 0,2 % bis 0,5 %, bei retroviral-exponierten bei 0,8 % und damit in beiden Populationen wesentlich höher, als die Inzidenz aller bisher im Neugeborenen-*Screening* erfassten Erkrankungen zusammen.^{2(pp853-859),95(p68)} Nach Nennstil et al. wird die Gesamtinzidenz aller im Neugeborenen-*Screening* erfassten Erkrankungen mit 0,1 % angegeben.^{95(p68)} Auch bei Beachtung der kürzlich hinzugenommenen Sichelzellanämie und 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie ergibt sich insgesamt eine Inzidenz von 0,15 %, sodass die Inzidenz der cCMV-Infektion von mind. 0,2 % wesentlich höher liegt und demzufolge eine hervorzuhebende Relevanz für das Neugeborene aufweist.*

Zudem sind in Bezug auf die Voraussetzungen nach Wilson und Jungner die Therapiemöglichkeiten, die Verhältnismäßigkeit einer Reihenuntersuchung und die Ressourcen zur Versorgung der Erkrankten zu erörtern.^{49(p7)} Eine fehlende Zulassung der antiviralen Therapie bei cCMV-Infektionen wird als das schwerwiegendste Argument gegen ein Neugeborenen-*Screening* auf CMV angeführt.^{51(p293)} Etwaige antivirale Therapien können demnach nur *Off-Label* erfolgen. Des Weiteren wird eine Therapie nach Expertenempfehlung derzeit nur bei ZNS- oder multipler Organbeteiligung empfohlen, da sich in den Studien zur Therapie der cCMV-Infektion mit Valganciclovir abzeichnete, dass der Langzeitverlauf und die Prognose der Erkrankung günstiger ausfielen.** Obwohl eine Therapieindikation nach aktueller Datenlage in etwa 90 % der Fälle nicht vorliegt, entspricht die erwartete Anzahl medikamentös therapierbarer cCMV-Infektionen mindestens der Anzahl an Kindern, die durch das etablierte Neugeborenen-*Screening* mit Phenylketonurie diagnostiziert werden.^{7(pp108-112),95(p68)} Auch Kinder mit asymptomatischer cCMV-Infektion bei Geburt hätten durch die Detektion im Rahmen eines cCMV-*Screenings* einen Vorteil, da die in 10 % - 25 % dieser Fälle auftretenden Gesundheitsstörungen im Verlauf, insbesondere Hörstörungen, frühzeitig erkannt und symptomatisch behandelt werden könnten.^{7(pp108-116),10(p3)}

* 95(p68),96(p509),97(p1052)

** 7(pp108-112),42(pp934-941)

Zur Verdeutlichung werden die vom Statistischen Bundesamt angegebenen Geburtszahlen aus dem Jahr 2020 mit 777.144 Neugeborenen verwendet.⁹⁸ Von diesen Neugeborenen waren der Inzidenz der cCMV-Infektion von 0,2 % - 0,5 % rechnerisch zufolge ca. 1546 bis 3865 Neugeborene mit CMV infiziert, bei einer Rate an symptomatischen cCMV-Infektion von 10 % müsste demnach in ca. 154 - 386 Fällen eine antivirale Therapie erwogen werden. * Für den Fall der Phenylketonurie ergeben sich für das Jahr 2020 rechnerisch 154 Fälle.^{95(p68)} Die Phenylketonurie weist von den im Neugeborenen-Screening enthaltenen Erkrankungen eine der höchsten Inzidenzen auf, sodass auf die cCMV-Infektion bezogen relativ viele Neugeborene durch die Einführung eines Screenings auf cCMV-Infektionen eine Chance auf eine antivirale Therapie erhalten würden.^{95(p68)}

Bezüglich der *Off-Label*-Therapie ist relativierend hinzuzufügen, dass bei Kindern häufig eine Therapie außerhalb der Zulassung notwendig ist.^{99(p204)} Besonders im Neugeborenenalter fehlen Medikamentenzulassungen, sodass eine *Off-Label*-Therapie in vielen alltäglichen Fällen geboten und notwendig ist.^{100(pp208-215)} Im Rahmen der symptomatischen cCMV-Infektion kann und sollte eine *Off-label*-Therapie nach bestmöglicher Evidenz empfohlen werden.^{100(pp2014-2015),101} Die antivirale Therapie bei cCMV-Infektionen sollte möglichst zeitnah nach Geburt, jedoch innerhalb der ersten vier Lebenswochen begonnen werden. Bei einem späteren Beginn ist keine Wirkung mehr belegt.^{7(p115)} Auch aus diesem Grund ist bei fehlenden pathognomonischen Symptomen der cCMV-Infektion ein Neugeborenen-Screening auf eine cCMV-Infektion sinnvoll.

Zu Bedenken ist aber auch, dass trotz einer rechtzeitigen antiviralen Therapie der cCMV-Infektion schwerwiegende Folgen möglich sind, wie auch in dieser Studie erneut gezeigt werden konnte.^{8(p254)} Insgesamt fehlen Studien zum Langzeiteffekt der antiviralen Therapie über das zweite Lebensjahr hinaus, sodass die antivirale Therapie in Hinblick auf positive wie auch etwaig negative Langzeiteffekte bisher nicht ausreichend evaluiert wurde.^{7(pp115-116),51(p300)}, sodass Kritiker eines Neugeborenen-Screenings auf cCMV an dem Argument der fehlenden Erfüllung des Kriteriums bezüglich der Therapierbarkeit einer cCMV-Infektion festhalten.^{102(pp5-8)}

* 2(pp853-859),7(pp108-112).

Als weiteres Argument gegen ein *Screening* wird aufgeführt, dass ein Nachweis einer cCMV-Infektion mit einer zu hohen psychischen Belastung der Angehörigen einhergehen kann und bei unzureichender medikamentöser Therapieoption ein *Screening* von den Sorgeberechtigten nicht akzeptiert und zu einer Verunsicherung führen könnte.^{7(p116)} Dem Gegenüber zeigten weitere Studien, dass ein universelles CMV-Neugeborenen-*Screening* von den Eltern Akzeptanz findet.^{52(p8)} Zuletzt bestätigten Cannon et al. dieses Argument, indem sie aufzeigten, dass Eltern symptomatischer wie auch asymptomatischer Kinder, bei denen eine cCMV-Infektion nachgewiesen wurde, ein Neugeborenen-*Screening* auf CMV mit regelmäßigen Entwicklungsuntersuchungen im zeitlichen Verlauf befürworteten.^{53(p9)} Denn auch für asymptomatische Patienten mit cCMV-Infektion werden als medizinische Maßnahme regelmäßige pädaudiologische und entwicklungsdiagnostische Nachsorgen empfohlen, um bei Spätfolgen frühzeitig symptomatische therapeutische Behandlungen einzuleiten.^{7(p115)}

Ebenfalls konnte in der vorliegenden Studie eine gute Akzeptanz für ein *Screening* auf eine cCMV-Infektion beobachtet werden. Kein Erziehungsberechtigter lehnte die Teilnahme nach ausführlicher Aufklärung aufgrund der Untersuchung selbst oder den Konsequenzen eines positiven Befunds ab. In den dokumentierten Fällen, in denen eine Teilnahme an der Studie abgelehnt wurde, waren einzelne sorgeberechtigten Elternteile nicht bereit ihren Partnern über ihre eigene HIV-Infektion zu informieren, sodass eine Aufklärung des zweiten Sorgeberechtigten nicht möglich war.

Ergänzend sollte in diesem Kontext auch die psychische Belastung der Familien bei Entwicklungsstörungen oder anderen medizinischen Symptomen ohne eine erklärende zugrundeliegende Diagnose bedacht werden. Yanes et al. beschrieben, dass die Eltern beeinträchtigter Kinder ohne Diagnose häufig das Gefühl hätten, nicht ausreichend unterstützt zu werden und ihr Kind nicht die notwendige Diagnostik bzw. Therapien erhalten.^{103(pp835-837)}

Ein *Screening* sollte nach Wilson und Jungner zudem verhältnismäßig sein.^{49(p7)} Werden nun die kostspieligen humangenetischen und die invasiven neuropädiatrischen Untersuchungen in Siedierung betrachtet, die bei stark beeinträchtigten Kindern im Verlauf durch-

geführt werden, so erscheint ein cCMV-Screening weniger aufwendig und ist für die kleinen Patienten weniger risikobehaftet.* Damit ist ein Screening auf cCMV-Infektionen als verhältnismäßig zu bewerten. In dem Fallbeispiel dieser Studie war zwar eine Lumbalpunktion notwendig, jedoch wäre diese im Rahmen der Abklärungsdiagnostik bei Entwicklungsstörung sehr wahrscheinlich ebenfalls erfolgt. Aufwendige humangenetische Untersuchungen waren bei der Studienpatientin nicht notwendig. Mit der Diagnose einer symptomatischen cCMV-Infektion mit ZNS-Beteiligung ist die diagnostizierte tiefgreifende Entwicklungsstörung dieses Kindes hinreichend erklärt. Kindern mit cCMV-Infektion kann durch ein Neugeborenen-Screening auf cCMV-Infektionen unnötige Diagnostik im Verlauf erspart werden und damit auch zusätzliche Kosten für das Gesundheitssystem.^{51(pp293-300)}

Abschließend sind die Versorgungsressourcen für betroffene Kinder mit cCMV-Infektion in Deutschland zu beurteilen. Bei Diagnose einer cCMV-Infektion kann die akute Versorgung über die Kinderkliniken erfolgen. Im Weiteren wird eine ambulante, interdisziplinäre Versorgungsstruktur benötigt, die in Deutschland bereits in Form von Sozialpädiatrischen Zentren (SPZ) etabliert ist.^{104(pp13-31)} Die longitudinale Versorgung kann darüber hinaus durch die niedergelassenen Kinderärzte in Zusammenarbeit mit dem SPZ, pädaudiologischen Abteilungen, Augenärzten und ambulanten Therapeuten erfolgen.

Bezüglich der Grundsätze nach Wilson und Jungner in Bezug auf ein Neugeborenen-Screening auf cCMV-Infektionen lässt sich zusammenfassen, dass das unterschätzte Ausmaß der cCMV-Infektion mit seinen Folgen für die Entwicklung der betroffenen Kinder bekannt und relevant ist.^{49(p7)} Ein Screening-Programm in den ersten drei Lebenswochen zur Früherkennung der Diagnose ist sinnvoll.^{7(p114),92(p1385)} Die Untersuchung wird von den Erziehungsberechtigten akzeptiert.^{53(p10)} Geeignete Testmethoden, Verifizierungsmethoden und Ressourcen zur Behandlung sind in Deutschland gegeben und eine Kosteneffizienz eines solchen Screenings ist anzunehmen.^{2**} Das Kriterium der Therapierbarkeit

* 89(pp405-409),90(pp1630-1633)

** 89(pp405-409),90(pp1630-1633)

für cCMV-Infektionen kann bivalent betrachtet werden und ist nicht eindeutig zu beantworten. Einerseits ist nicht für alle Kinder mit cCMV-Infektion nach aktuellem Kenntnisstand eine medikamentöse *Off-Label* Therapie zu empfehlen.^{7(pp115-116)} Andererseits ermöglicht eine frühzeitige Diagnose der cCMV-Infektion notwendige und engmaschige Verlaufskontrollen.^{7(pp115-116)} Dadurch können die Folgen der Infektion rechtzeitig festgestellt und entsprechende Therapien eingeleitet werden. Nur so ist die bestmögliche Entwicklung der betroffenen Kinder gewährleistet. Abschließend erscheint die Frage nach der Einführung eines universellen *Screenings* auf cCMV-Infektionen nicht zuletzt eine ethische Entscheidung zu sein.^{102(pp2-8)}

4.7.3 *Screening* von HIV-exponierten Neugeborenen

Alternativ zum universellen *Screening* wird zudem in der Literatur ein selektives Neugeborenen-*Screening* auf cCMV-Infektionen von Risikogruppen in Betracht gezogen, wie Rawlinson et al. zusammenfassten.^{47(pp178-182)} Experten im Bereich der CMV-HIV-Co-Infektion geben zu bedenken, dass Kinder mit HIV-Exposition ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungs- und Hörstörungen im späteren Verlauf aufweisen und empfehlen ein *Screening* dieser Risikopatienten.^{25(pp915-917)}

In dieser Studie mit HIV-exponierten Neugeborenen konnte erneut verdeutlicht werden, dass ein Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen besteht. Die Ursache dieser Entwicklungsstörung wäre ohne cCMV-Screening unentdeckt geblieben. Wie bereits im vorherigen Abschnitt 4.2 erläutert, ist weiterhin von einer im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerungsgruppe erhöhten Inzidenz der cCMV-Infektion bei retroviral-exponierten Neugeborenen auszugehen.

Diese Argumente sprechen mehrheitlich für die Sinnhaftigkeit eines cCMV-Neugeborenen-*Screenings* für HIV-exponierte Kinder. Folglich ist bei aktueller Datenlage bezüglich des Risikos einer cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen und den in 4.5.2 aufgeführten Argumenten die Umsetzung eines selektiven Neugeborenen-*Screenings* auf cCMV-Infektionen für HIV-exponierte Neugeborene umsetzbar und sinnvoll.

4.7.4 Vergleich des universellen und selektiven *Screenings*

Bei beschriebener Sinnhaftigkeit eines Neugeborenen-*Screenings* auf cCMV-Infektionen für HIV-exponierte Neugeborene ist zu bedenken, dass darüber hinaus weitere Risikofaktoren existieren, die eine cCMV-Infektion und die damit einhergehenden Langzeitfolgen wahrscheinlich machen. Für ein selektives *Screening* auf cCMV-Infektionen im Neugeborenenalter kämen diese Risikogruppen auch in Frage.^{12(p270)} Beispielsweise zeigen cCMV-Infektionen, die auf eine maternale CMV-Infektion im ersten Trimester zurückzuführen sind, ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Langzeitfolgen.^{105(p1)} Auch Neugeborene die ein auffälliges Ergebnis im Hör-*Screening* aufweisen, könnten als Risikogruppe mit erfasst werden.^{7(p116)} Unter Betrachtung dieser Aspekte wäre ein weiter gefasstes, recht komplexes selektives Neugeborenen-*Screening* denkbar.

Fraglich bleibt bei einem selektiven Neugeborenen-*Screening* auf cCMV-Infektionen, ob die Begrenzung der zu untersuchenden Neugeborenen ethisch vertretbar wäre. Aus amerikanischer Sicht wird ein gezieltes CMV-Neugeborenen-*Screening* als guter Kompromiss beschrieben, dieser Kompromiss sei aber nicht fehlerlos.^{102(p4)} Eine abschließende ethische Beurteilung hinsichtlich der Anwendbarkeit eines gezielten Neugeborenen-*Screenings* aus deutscher oder europäischer Perspektive existiert derzeit nicht, sodass diese Frage zur weiteren Untersuchung offen bleibt.

Das selektive Neugeborenen-*Screening* auf cCMV-Infektionen wird zudem meist nur als erster Schritt zur letztlichen Einführung eines universellen Neugeborenen-*Screenings* auf eine cCMV-Infektion beschrieben.^{102(p3)} Der Großteil der CMV-Experten präferiert ein universelles Neugeborenen-*Screening*.^{102(pp2-8),106(p417)} Die Einführung eines universellen *Screenings* wäre gegenüber der Einführung eines selektiven *Screenings* gemäß Gantt et al. wirtschaftlicher.^{54(p1176)} Zudem diskutierten Ronchi et al., dass ein großer Anteil cCMV-Infektionen durch ein selektives *Screening* von Risikogruppen nicht erfasst wird und somit ein universelles Neugeborenen-*Screening* notwendig ist.^{106(p417)} Zusammengefasst ist das universelle Neugeborenen-*Screening* auf eine cCMV-Infektion aus fachlich-medizinischer, finanzieller wie auch ethischer Perspektive zu präferieren.

4.8 Limitationen und Stärken

Eine Limitation dieser Studie ist das Fehlen einer Vergleichsgruppe. Eine Gegenüberstellung zweier verschiedener Populationen war in Kooperation mit der Stellenbosch-Universität in Südafrika geplant, konnte jedoch aufgrund der Corona-Pandemie ab 2020 und den daraus entstandenen Belastungen des Gesundheitssystems sowie den daraus folgenden Reisebeschränkungen nicht umsetzbar. In Südafrika liegt eine höhere Prävalenz der HIV-Infektion vor, sodass im Vergleich eine höhere Inzidenz der cCMV-Infektion in dieser Population angenommen wird.^{4(pp1790-1791)} In einer Studie aus dem Jahr 2016 lag die Inzidenz der cCMV-Infektion mit ähnlicher Methodik wie in der vorgelegten Studie bei 5,2 % für HIV-exponierte Neugeborene.^{4(p1791)} Eine solche Vergleichsgruppe hätte möglicherweise auch Aufschluss darüber gegeben, ob sich die Inzidenz im zeitlichen Verlauf verändert und welche Faktoren in Bezug auf eine kongenitale Infektion mit CMV in diesem Rahmen entscheidend sind.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist die geringe Fallzahl an cCMV-Infektionen bei einer Stichprobengröße unter 161 Patienten, sodass das Konfidenzniveau von 95 % auf 93 % angepasst werden musste. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte wahrscheinlich im Rahmen dieser Studie kein signifikantes Ergebnis erzielt werden. Im Vergleich zu ähnlich angelegten Studien in den USA oder Frankreich, ist die Anzahl der rekrutierten retroviral-exponierten Neugeborenen als gering anzusehen.* Ein bedeutender Grund für die relativ-gesehen geringe Anzahl an Studienpatienten ist unter anderem ebenfalls die Pandemie, durch die es zu Versorgungsengpässen in den Kliniken und Personalausfall kam. Insgesamt 56 Patienten wurden aus organisatorischen Gründen nicht in die Studie aufgenommen, sodass die gewünschte Anzahl von 161 Patienten durchaus hätte erreicht werden können. In diesem Kontext soll nicht unerwähnt bleiben, dass die erreichte Anzahl an rekrutierten Studienpatienten, gemessen an der Geburtenrate HIV-exponierter Neugeborene in Deutschland, als hoch einzustufen ist. Auch das multizentrische Studiendesign ist als Stärke dieser Studie zu bewerten.

* 3(pp1519-1520),26(pp1019-1021)

Darüber hinaus kann die fehlende Erfassung falsch-negativer PCR-Ergebnisse des Mundschleimhautabstrichs auf CMV-DNA, welche u.a. durch Exler et al. beschreiben werden, als Limitation gewertet werden.^{61(p34)} Auf eine Kontrolle der negativen CMV-Befunde aus den Mundschleimhautabstrichen wurde verzichtet, um den Säuglingen und deren Angehörigen die Belastung durch die weitere und aufwendigerer Untersuchung des Urins zu ersparen. Die Abwägung gegen eine zusätzliche Gewinnung einer Urinprobe erfolgte auf Basis der bekannten Sensitivität von > 97 % und einer Spezifität von 99,9 % des Mundschleimhautabstrichs und der Wahrscheinlichkeit einer besseren Akzeptanz und damit höhere Studienbeteiligung. Falsch-negative Ergebnisse der Mundschleimhautabstriche sind in dieser Studie nicht auszuschließen und würden eine falsch-niedrige Inzidenz der cCMV-Infektion bedingen. Falsch-positive Ergebnisse der Mundschleimhautabstriche konnten im Rahmen der Bestätigungsdiagnostik ausgeschlossen werden.

Zusammengefasst kann als Stärke dieser Studie genannt werden, dass es sich um eine prospektive multizentrische Studie handelt, in der eine gut akzeptierte und zuverlässige CMV-Nachweismethode gewählt wurde. Unerkannte cCMV-Infektionen sind unwahrscheinlich. In der Durchführung erfolgte der Mundschleimhaut-Abstrich auf CMV meist am zweiten Lebenstag, sodass die Diagnose der cCMV-Infektion zeitnah nach der Geburt gestellt werden konnte und entsprechende Therapieangebote außerhalb der Studie schnellstmöglich und rechtzeitig den betroffenen Sorgeberechtigten empfohlen wurde.

4.9 Schlussfolgerung

Im Rahmen dieser prospektiven, multizentrischen Studie wurde ein Neugeborenen-*Screening* auf eine cCMV-Infektion bei HIV-exponierten in den teilnehmenden Studienzentren der Unikliniken Frankfurt, Mannheim und München durchgeführt und die Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen von 0,8 % bzw. 820 cCMV-Infektionen auf 100.000 retroviral-exponierte Geburten ermittelt. Die ermittelte Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen erscheint die rückläufige Tendenz im Rahmen der kontinuierlichen Verbesserung der mütterlichen cART widerzuspiegeln. Dabei ist die Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen gegenüber der Normalbevölkerung auf Grundlage eines multifaktoriellen Erklärungsansatzes tendenziell erhöht.

Erfreulicherweise konnte keine HIV-MTCT festgestellt werden. Die HIV-exponierten Neugeborenen zeigten ein leicht geringeres Geburtsgewicht und eine signifikant höhere Rate an kardialen Erkrankungen bei leitliniengerechter cART der Mutter in der Schwangerschaft. Die maternale CMV-Seroprävalenz bei HIV-infizierten Frauen mit 96,1 % war in dieser Studie hoch.

Als wichtigste Nebenbeobachtung dieser Studie konnte gezeigt werden, dass symptomatische cCMV-Infektionen ohne ein Neugeborenen-*Screening* nicht immer sicher diagnostiziert und Therapien somit nicht bzw. nicht rechtzeitig angeboten werden können. Insgesamt weist dieses Ergebnis erneut auf eine Unterschätzung dieser angeborenen Infektionskrankheit hin und verdeutlicht die Notwendigkeit eines Neugeborenen-Screenings auf cCMV-Infektionen. Insbesondere in Hinblick auf die große Fallzahl an cCMV-Infektionen in Deutschland im Vergleich zu der Gesamtzahl aller bisher im Neugeborenen-*Screening* erfassten Erkrankungen ($\geq 200 / 100.000$ versus $150 / 100.000$) erscheint die Einführung eines *Screenings* auf CMV bei Neugeborenen in Deutschland sinnvoll.

Diese Studie konnte verdeutlichen, dass die Umsetzung eines Neugeborenen-Screenings auf cCMV-Infektionen mittels Mundschleimhautabstrichen praktikabel ist und bei den Familien Akzeptanz findet. Die Einführung eines Neugeborenen-Screenings auf cCMV ist auf Grundlage der aktuellen Datenlage insbesondere für HIV-exponierte Neugeborene auf eine standardisierte Umsetzung im Klinikalltag zu empfehlen. Vor Umsetzung sollte jedoch abgewogen werden, ob ein selektives Screening in Deutschland ethisch vertretbar ist. Alternativ ist ein universelles Neugeborenen *Screening* zu überdenken, dass insgesamt aus medizinischer und wirtschaftlicher Sicht effizienter und auch in Bezug auf die ethischen Aspekte besser vertretbar zu sein scheint.

4.10 Ausblick

Neben der Verdeutlichung, dass schwere cCMV-Infektionen im klinischen Alltag übersehen werden können und die Inzidenz der Erkrankung noch unterschätzt wird, zeigt diese Arbeit viele Wissenslücken in Bezug auf cCMV-Infektionen auf.^{1(p86)}

Weiterhin fehlen wissenschaftliche Daten, um das Ausmaß der cCMV-Infektion und deren Langzeitfolgen und damit den Nutzen eines etwaigen universellen Neugeborenen-*Screenings* auf cCMV sicher nachzuweisen und hierauf eine wissenschaftlich fundierte

Meinung zu stützen.^{51(p300)} Größer angelegte Studien werden benötigt, um die Inzidenz der cCMV-Infektion bei HIV-exponierten Neugeborenen, wie auch bei nicht-HIV-exponierten Neugeborenen aktuell bewerten zu können. Unter den Umständen, wie sie im Rahmen dieser Studie vorgefunden wurden, erscheint die Durchführung einer Pilotstudie mit Einführung eines deutschlandweiten *Screenings* auf eine cCMV-Infektion sinnvoll, um die Anzahl der betroffenen Neugeborenen exakt bestimmen zu können. Auch eine Beurteilung etwaiger Risikogruppen könnten im Rahmen einer solchen Studie eindeutig erfolgen, sodass hierdurch ebenfalls Daten zur gezielten Begrenzung des *Screenings* auf eine gewisse Population erhoben werden könnten. Im Detail könnte bei einer solchen weitgreifenden Studie HIV-exponierten Neugeborenen miterfasst werden, sodass sich hierdurch gegebenenfalls signifikante Ergebnisse in Bezug auf eine erhöhte Inzidenz zur Normalbevölkerung oder auf die vermutete rückläufige Tendenz der Inzidenz von cCMV-Infektionen bei HIV-exponierten Neugeborenen in den vergangenen Jahren zeigen. Zudem sind in Bezug auf HIV-exponierte Neugeborene Studien zur Auswirkung der HIV-exposition und cART auf das Kind sinnvoll.

Neben dem tatsächlichen Ausmaß der gesundheitlichen Folgen von cCMV-Infektionen ist zudem die medikamentöse Therapie der cCMV-Infektion und der Nutzen der empfohlenen engmaschigen Verlaufskontrollen mit pädaudiologische Vorstellung und klinischer Untersuchung zu reevaluierten. Hierdurch könnten etwaig unnötige, aber auch belastende Untersuchungen zukünftig reduziert und zugleich eine evidenzbasierte medizinische Versorgung der Kinder mit cCMV-Infektion gewährleistet werden.

5 Zusammenfassungen

5.1 Zusammenfassung

Die kongenitale Zytomegalievirus Infektion (cCMV-Infektion) ist die häufigste kongenitale Infektionskrankheit weltweit und ist der häufigste Grund für angeborene nicht-genetische Hörstörungen und eine häufige Ursache neurologische Entwicklungsstörungen. Die Inzidenz der cCMV-Infektion liegt in Deutschland zwischen 0,2 % – 0,5 %. Bei retroviral-exponierten Neugeborenen wird die Inzidenz mit 2,7 % – 11,4 % angegeben. Mit der erhöhten Inzidenz der cCMV-Infektion bei retroviral-exponierten Neugeborenen ergibt sich für diese Kinder ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Langzeitfolgen. Die genaue Inzidenz der cCMV-Infektion variiert je nach untersuchter Population. Für Deutschland existiert eine retrospektive Studie, welche eine Inzidenz von 2,7 % für cCMV-Infektionen bei retroviral-exponierten Neugeborenen ermittelte. In der vorliegenden Studie wurde diese Inzidenz in einem prospektiven multizentrischem Studiendesign in Deutschland ermittelt.

Zur Ermittlung der Inzidenz der cCMV-Infektion bei retroviral-exponierten Neugeborenen und Beurteilung der Umsetzbarkeit eines cCMV-Neugeborenen-*Screenings* wurde ein selektives cCMV-Neugeborenen-*Screening* für retroviral-exponierte Neugeborene mittels PCR-Untersuchung auf CMV aus einem Mundschleimhautabstrich innerhalb der ersten 21 Lebenstage an drei Studienstandorten innerhalb Deutschlands, Mannheim, München und Frankfurt am Main, durchgeführt. Bei positivem Ergebnis der PCR auf CMV-DNA erfolgte eine Bestätigungsdiagnostik mittels erweiterter Urin- und Blutuntersuchung auf CMV. Zur Diagnostik von cCMV-assoziierten Symptomen erfolgte eine Sonographie des Abdomens und des Schädels sowie eine ausführliche körperliche Untersuchung, eine augenärztliche Evaluation und erweiterte Testungen der Gehörfunktion. Nachuntersuchungen und Therapien wurden den betroffenen Familien außerhalb der Studie angeboten.

122 / 184 (66,3 %) HIV-exponierte Neugeborene von 111 Müttern wurden im Studienzeitraum zwischen dem 24.11.2017 und dem 31.03.2021 eingeschlossen. Eine cCMV-Infektion wurde bei einem Neugeborenen nachgewiesen werden, sodass die Inzidenz der cCMV-Infektion bei retroviral-exponierten Neugeborenen in dieser Studie 0,8 % beträgt.

Eine HIV-Mutter-Kind-Transmission wurde nicht detektiert. Die Seroprävalenz für CMV bei den HIV-positiven Frauen lag in diesem Kollektiv bei 96,1 %.

Das Neugeborene mit nachgewiesener cCMV-Infektion zeigte eine zerebrale Beteiligung mit ependymalen Zysten und einer thalamostriatalen Vaskulopathie und erhielt außerhalb der Studie eine zeitgerechte antivirale Therapie mit Beginn in der Neonatalperiode. Im Verlauf zeigten sich trotz der antiviralen Therapie Entwicklungsstörungen mit autistischen Verhaltensweisen. Die cCMV-Infektion wäre ohne ein routinemäßiges *Screening* mit großer Wahrscheinlichkeit nicht nachgewiesen worden.

Die frühzeitige Untersuchung der Probanden auf eine cCMV-Infektion hat sich in dieser Studie als vorteilhaft gezeigt, da bei Nachweis einer cCMV-Infektion zeitnah weiterführende Diagnostik und Therapien angeboten werden konnten. Auch die relativ große Anzahl an rekrutierten retroviral-exponierten Neugeborenen im prospektiven Studiendesign in Zusammenarbeit mit mehreren Studienzentren in Deutschland spricht für die Validität dieser Studie. Als Limitation ist zu nennen, dass ein statistisch signifikantes Ergebnis nicht erzielt werden konnte. Aufgrund der Corona-Pandemie kam es organisationbedingt zu einer relativ hohen Anzahl an nicht eingeschlossenen Patienten. Auch die geplante Rekrutierung einer Vergleichsgruppe in Südafrika konnte aufgrund der Pandemie nicht umgesetzt werden. Falsch negative Befunde wurden im Sinne der Familie nicht mittels Goldstandardmethode überprüft, sodass eine Unterschätzung der Rate an cCMV-Infektionen möglich ist.

Insgesamt konnte diese Studie neben der Ermittlung der cCMV-Inzidenz bei retroviral-exponierten Neugeborenen in Deutschland von 0,8 % aufgezeigt werden, dass selbst symptomatische cCMV-Infektionen ohne ein systematisches cCMV-Neugeborenen-*Screening* nicht sicher nachgewiesen werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass ein systematisches cCMV-Neugeborenen-*Screening* mittels Mundschleimhautabstrich in Deutschland praktikabel ist und bei den Sorgeberechtigten Akzeptanz findet. Den erhobenen Daten zur Folge könnte ein *Screening* aller Neugeborener oder zumindest ein risikoadaptiertes *Screening* auf das Vorliegen einer cCMV-Infektion dazu beitragen, dass mehr Kinder mit asymptomatischer oder unentdeckter symptomatischer cCMV-Infektion diagnostiziert werden und so eine entsprechende Behandlung ermöglicht sowie ggf. Langzeitfolgen möglichst verringert werden.

Weitere Studien zum Effekt der verfügbaren antiviralen Therapie bei cCMV-Infektionen und regelmäßiger Kontrolluntersuchungen nach stattgehabter cCMV-Infektion sind zu empfehlen, um die Auswirkungen dieser Maßnahmen auf den Krankheitsverlauf zu evaluieren.

5.2 Summary

Cytomegalovirus is the most common cause of congenital infection (cCMV-infection), which is a leading cause for congenital non-genetic hearing loss and a common cause of neurological impairment. In Germany, the incidence of cCMV-infection is reported to be 0.2 % - 0.5 %. In neonates exposed to retrovirus, the incidence of cCMV is reported to be between 2.7 % and 11.4 % worldwide, and HIV-exposed neonates have a higher risk of cCMV-infection with long-term impairment compared to unexposed neonates. The incidence of cCMV infection varies depending on the population being studied. In Germany, a retrospective study showed that 2.7 % of retrovirus-exposed newborns had a cCMV infection.

Our study aimed to determine the incidence of cCMV-infection in HIV-exposed newborns in a German cohort and evaluate feasibility of a newborn screening for cCMV.

In this prospective, multicentre study performed in Munich, Mannheim and Frankfurt, screening for cCMV-infection was conducted in a German cohort of HIV-exposed newborns. Saliva specimens were tested for CMV-DNA by real-time PCR within the first three weeks of life, with additional urine and blood samples analysed to verify positive results. Further diagnostic tests were performed to detect cCMV-related symptoms, including a physical-neurological examination, blood analysis, ultrasound of the head and abdomen, hearing test (AABR) and visual examination. Parents of newborns with cCMV-infection were offered further treatment beyond this study.

122 / 184 (66.3 %) HIV-exposed neonates born from 111 mothers during the study period from 24/11/2017 to 31/03/2021 were eligible for enrolment. One of the 122 HIV-exposed neonates had a cCMV infection, corresponding to a cCMV rate of 0.8 % in our cohort. There was no mother-to-child transmission of HIV. 74 / 77 (96.1 %) HIV-infected mothers with known CMV-serostatus were CMV-IgG positive.

One newborn with symptomatic cCMV infection was detected early in life, which would have been missed in regular standard care. The infected baby suffered from CNS involvement with subependymal cysts on both sides and thalamostriatal vasculopathy on the right side. Despite starting antiviral therapy with valganciclovir at 20 days old beyond this study, the child showed developmental delays and signs of an autism spectrum disorder later on.

A limitation of this study is the fact that the results of negative CMV-DNA findings by PCR have not been verified in order to minimize stress on newborns and their families. Additionally, the study did not have a control group, which was originally planned, but was unable to be carried out due to the restrictions imposed during SARS-CoV2 pandemic. This also led to a relatively high rate of excluded newborns. However, the study had a relatively large sample size of HIV-exposed newborns given the number of HIV exposed newborns in Germany each year and had a well-designed approach, including a prospective multi-centre design and a widely accepted screening method, which enabled prompt diagnosis of cCMV infection. The study showed that symptomatic cCMV infected neonates can remain undiagnosed due to nonspecific and transient clinical symptoms and the absence of systematic cCMV-screening for newborns in Germany. The study also demonstrated the feasibility of a newborn screening, which could result in more diagnoses of cCMV infections, allowing for timely treatment and follow-up. Consequently, cCMV screening in newborns, especially in HIV-exposed neonates, should be considered.

Further studies are needed to determine the long-term impact of follow-up examination and antiviral treatment to evaluate a cCMV screening program for newborns.

6 Literaturverzeichnis

1. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1):86-102. doi:10.1128/CMR.00062-12.
2. Berner R, Bialek R, Forster J, et al., eds. *DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen.* 7., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2018.
3. Guibert G, Warszawski J, Le Chenadec J, et al. Decreased risk of congenital cytomegalovirus infection in children born to HIV-1-infected mothers in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2009;48(11):1516-1525. doi:10.1086/598934.
4. Pathirana J, Groome M, Dorfman J, et al. Prevalence of Congenital Cytomegalovirus Infection and Associated Risk of In Utero Human Immunodeficiency Virus (HIV) Acquisition in a High-HIV Prevalence Setting, South Africa. *Clin Infect Dis.* 2019;69(10):1789-1796. doi:10.1093/cid/ciz019.
5. Hamprecht K, Jahn G. Humanes Cytomegalovirus und kongenitale Infektion. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2007;50(11):1379-1392. doi:10.1007/s00103-007-0194-x.
6. Seedat J, Marcus U, Smolinski F., Fehrmann S, Petschelt J. Epidemiologisches Bulletin Zytomegalievirus-Infektion. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/03_14.pdf?__blob=publicationFile. Accessed January 12, 2023.
7. Modrow, S., Buxmann H., Enders M, Gembruch U, et al. Management der kongenitalen Zytomegalievirus-Infektion bei Neugeborenen: Aktueller Diskussionstand zu Diagnostik, Prävention und Therapie. https://starkgegencmv.de/wp-content/uploads/2020/09/Management-der-cCMV-Infektion-Seiten-107-117-aus-KJA_2018-03_BS-Druckversion-002.pdf.
8. Buxmann H, Müller A. CMV-Infektionen beim Früh- und Reifgeborenen. *Neonatalogie Scan.* 2015;04(03):247-263. doi:10.1055/s-0041-103245.

9. Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-Wittkopf M, Friese K. Primary Human Cytomegalovirus (HCMV) Infection in Pregnancy. *Deutsches Arzteblatt Online*. 2017. doi:10.3238/arztebl.2017.0045.
10. Lanzieri TM, Chung W, Flores M, et al. Hearing Loss in Children With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2017;139(3). doi:10.1542/peds.2016-2610.
11. Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65(11):736-743. doi:10.1097/OGX.0b013e31821102b4.
12. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007;17(4):253-276. doi:10.1002/rmv.535.
13. Enders G, Daiminger A, Lindemann L, et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in pregnant women, bone marrow donors and adolescents in Germany, 1996-2010. *Med Microbiol Immunol*. 2012;201(3):303-309. doi:10.1007/s00430-012-0232-7.
14. Wintergerst U, Baumann U, v. Both U, et al. HIV-Infektion im Kindesalter – Update. *Paediatr Paedolog*. 2019;54(1):18-27. doi:10.1007/s00608-018-0640-z.
15. Lehmann C, Malin J, Suárez I, Fätkenheuer G. Moderne HIV-Therapie. *Hautnah*. 2020;(2):77-83. doi:10.1007/s00108-019-0564-0.
16. Deutsche AIDS-Gesellschaft. HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-002l_S2k_HIV-Therapie-Schwangerschaft-und-HIV-exponierten_Neugeborenen_2020-10_01.pdf. Accessed January 16, 2023.
17. Pitzen IC, Otten LA, Dresbach T, et al. Behandlung von HIV in der Schwangerschaft – Entwicklung über eine Dekade. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2019;223(1):26-32. doi:10.1055/a-0741-7700.
18. Deutsche AIDS-Gesellschaft. HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. <https://cdn.website-edi->

tor.net/c31a206074784e41945c6e2e599614df/files/uploaded/HIV-Therapie_Schwangerschaft_Neugeborenen%2520Stand%25202017.pdf. Accessed January 16, 2023.

19. *Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach*, 2nd ed. Geneva; 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549684>. Accessed January 17, 2023.
20. Ulrich Baumann, Bernd Buchholz, Cornelia Feiterna-Sperling, et al. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen: AWMF-S2k- Leitlinie#. 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-011l_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf. Accessed January 16, 2023.
21. Khamduang W, Jourdain G, Sirirungsi W, et al. The interrelated transmission of HIV-1 and cytomegalovirus during gestation and delivery in the offspring of HIV-infected mothers. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58(2):188-192. doi:10.1097/QAI.0b013e31822d0433.
22. King CC, Ellington SR, Kourtis AP. The role of co-infections in mother-to-child transmission of HIV. *Curr HIV Res*. 2013;11(1):10-23. doi:10.2174/1570162x11311010003.
23. Reitter A, Buxmann H, Haberl AE, et al. Incidence of CMV co-infection in HIV-positive women and their neonates in a tertiary referral centre: a cohort study. *Med Microbiol Immunol*. 2016;205(1):63-71. doi:10.1007/s00430-015-0427-9.
24. Doyle M, Atkins JT, Rivera-Matos IR. Congenital cytomegalovirus infection in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(12):1102-1106.
25. Duryea EL, Sánchez PJ, Sheffield JS, et al. Maternal human immunodeficiency virus infection and congenital transmission of cytomegalovirus. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(10):915-918. doi:10.1097/INF.0b013e3181e0ce0510.1097/INF.0b013e3181e0ce05.
26. Adachi K, Xu J, Ank B, et al. Congenital Cytomegalovirus and HIV Perinatal Transmission. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(10):1016-1021. doi:10.1097/INF.0000000000001975.

27. Frederick T, Homans J, Spencer L, et al. The effect of prenatal highly active antiretroviral therapy on the transmission of congenital and perinatal/early postnatal cytomegalovirus among HIV-infected and HIV-exposed infants. *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):877-884. doi:10.1093/cid/cis535.
28. Manicklal S, van Niekerk AM, Kroon SM, et al. Birth prevalence of congenital cytomegalovirus among infants of HIV-infected women on prenatal antiretroviral prophylaxis in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2014;58(10):1467-1472. doi:10.1093/cid/ciu096.
29. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Figueiredo LT, Cervi MC, Duarte G. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection in infants born to mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr*. 1998;132(2):285-290.
30. Mwaanza N, Chilukutu L, Tembo J, et al. High rates of congenital cytomegalovirus infection linked with maternal HIV infection among neonatal admissions at a large referral center in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2014;58(5):728-735. doi:10.1093/cid/cit766.
31. Smith C, Silveira L, Crotteau M, et al. Congenital Co-infections Among HIV-Exposed Infants Born to Mothers on Antiretroviral Treatment in the United States. *Front Pediatr*. 2022;10:894627. doi:10.3389/fped.2022.894627.
32. Kovacs A, Schluchter M, Easley K, et al. Cytomegalovirus infection and HIV-1 disease progression in infants born to HIV-1-infected women. Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(2):77-84. doi:10.1056/NEJM199907083410203.
33. Slyker JA. Cytomegalovirus and paediatric HIV infection. *J Virus Erad*. 2016;2(4):208-214. Published October 5, 2016.
34. Yan Z, Bryant KF, Gregory SM, et al. HIV integrase inhibitors block replication of alpha-, beta-, and gammaherpesviruses. *mBio*. 2014;5(4):e01318-14. doi:10.1128/mBio.01318-14.
35. Purswani MU, Russell JS, Dietrich M, et al. Birth Prevalence of Congenital Cytomegalovirus Infection in HIV-Exposed Uninfected Children in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. *J Pediatr*. 2020;216:82-87.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2019.09.025.

36. Gantt S, Leister E, Jacobsen DL, et al. Risk of congenital cytomegalovirus infection among HIV-exposed uninfected infants is not decreased by maternal nelfinavir use during pregnancy. *J Med Virol*. 2016;88(6):1051-1058. doi:10.1002/jmv.24420.
37. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med*. 2011;364(22):2111-2118. doi:10.1056/NEJMoa1006561.
38. Pasternak Y, Oikawa MT, Mendelson E, Osovsky M, Klinger G, Bilavsky E. Diagnosing congenital cytomegalovirus by saliva on Guthrie paper. *J Clin Virol*. 2020;126:104-337. doi:10.1016/j.jcv.2020.104337.
39. Boppana SB, Ross SA, Novak Z, et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA*. 2010;303(14):1375-1382. doi:10.1001/jama.2010.423.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kinder-Richtlinie. *Bundesanzeiger AT*. 2022. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2848/Kinder-RL_2022-04-21_iK-2022-06-23.pdf. Accessed January 16, 2023.
41. Shah T, Luck S, Sharland M, Kadambari S, Heath P, Lyall H. Fifteen-minute consultation: diagnosis and management of congenital CMV. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2016;101(5):232-235. doi:10.1136/archdischild-2015-309656.
42. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015;372(10):933-943. doi:10.1056/NEJMoa1404599.
43. Morioka I, Kakei Y, Omori T, et al. Efficacy and safety of valganciclovir in patients with symptomatic congenital cytomegalovirus disease: Study Protocol Clinical Trial (SPIRIT Compliant). *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(17):e19765. doi:10.1097/MD.00000000000019765.
44. Dietrich ML, Schieffelin JS. Congenital Cytomegalovirus Infection. *Ochsner J*. 2019;19(2):123-130. doi:10.31486/toj.18.0095.
45. Hamilton ST, van Zuylen W, Shand A, et al. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Rev Med Virol*. 2014;24(6):420-433. doi:10.1002/rmv.1814.

46. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, et al. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine*. 2015;2(9):1205-1210. doi:10.1016/j.ebiom.2015.08.003.
47. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(6):e177-e188. doi:10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
48. Machill G. Kriterien für das Neugeborenen-Screening auf hereditäre Stoffwechseldefekte und Endokrinopathien. In: Zabransky S, ed. *Screening auf angeborene endokrine und metabolische Störungen: Methoden, Anwendung und Auswertung*. Vienna: Springer Vienna; 2001:5-8.
49. Weltgesundheitsorganisation Regionalbüro für Europa. Vorsorgeuntersuchung und Screening: ein kurzer Leitfaden: Wirksamkeit erhöhen, Nutzen maximieren und Schaden minimieren. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330853/9789289054805-ger.pdf>. Accessed January 13, 2023.
50. Ssentongo P, Hehnlly C, Birungi P, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2120736. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.20736.
51. Cannon MJ, Griffiths PD, van Aston, Rawlinson WD. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? *Rev Med Virol*. 2014;24(5):291-307. doi:10.1002/rmv.1790.
52. Tastad KJ, Schleiss MR, Lammert SM, Basta NE. Awareness of congenital cytomegalovirus and acceptance of maternal and newborn screening. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221725. doi:10.1371/journal.pone.0221725.
53. Cannon MJ, Levis DM, McBride H, et al. Family Perceptions of Newborn Cytomegalovirus Screening: A Qualitative Study. *Int J Neonatal Screen*. 2021;7(4). doi:10.3390/ijns7040080.
54. Gantt S, Dionne F, Kozak FK, et al. Cost-effectiveness of Universal and Targeted Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Pediatr*. 2016;170(12):1173-1180. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.2016.

55. Chen K, Zhong Y, Gu Y, et al. Estimated Cost-effectiveness of Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection in China Using a Markov Model. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2023949. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.23949.
56. Nagel A, Dimitrakopoulou E, Teig N, et al. Characterization of a universal screening approach for congenital CMV infection based on a highly-sensitive, quantitative, multiplex real-time PCR assay. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227143. doi:10.1371/journal.pone.0227143.
57. World Medical Association. Deklaration von Helsinki: Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/International/Deklaration_von_Helsinki_2013_20190905.pdf. Updated Oktober 2013. Accessed January 13, 2023.
58. Hain Lifescience GmbH. transystem® -Watteabstrichtupfer für mikrobiologische Untersuchungen. https://www.hain-lifescience.de/uploadfiles/file/produkte/abstrich-transport/transystem/transystem_dt.pdf. Accessed January 1, 2022.
59. Koyano S, Inoue N, Nagamori T, Moriuchi H, Azuma H. Newborn screening of congenital cytomegalovirus infection using saliva can be influenced by breast feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(2):F182. doi:10.1136/archdischild-2012-302230.
60. Barkai G, Ari-Even Roth D, Barzilai A, et al. Universal neonatal cytomegalovirus screening using saliva - report of clinical experience. *J Clin Virol*. 2014;60(4):361-366. doi:10.1016/j.jcv.2014.04.024.
61. Exler S, Daiminger A, Grothe M, Schalasta G, Enders G, Enders M. Primary cytomegalovirus (CMV) infection in pregnancy: Diagnostic value of CMV PCR in saliva compared to urine at birth. *J Clin Virol*. 2019;117:33-36. doi:10.1016/j.jcv.2019.05.015.
62. Preiser W, Brink NS, Ayliffe U, et al. Development and clinical application of a fully controlled quantitative PCR assay for cell-free cytomegalovirus in human plasma. *Journal of Clinical Virology*. 2003;26(1):49-59. doi:10.1016/s1386-6532(02)00022-7.
63. *Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO), Bundesdatenschutzgesetz (BDSG)*. Berlin: Erich Schmidt Verlag; 2022.

64. Eventov-Friedman S, Manor H, Bar-Oz B, et al. Saliva Real-Time Polymerase Chain Reaction for Targeted Screening of Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis.* 2019;220(11):1790-1796. doi:10.1093/infdis/jiz373.
65. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Marin LJ, Brito RM, Oliveira PFC, Coelho TB. Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection? *Journal of Clinical Virology.* 2006;36(3):228-230. doi:10.1016/j.jcv.2006.03.011.
66. Cardoso ESdC, Jesus BLSd, Gomes LGdS, Sousa SMB, Gadelha SR, Marin LJ. The use of saliva as a practical and feasible alternative to urine in large-scale screening for congenital cytomegalovirus infection increases inclusion and detection rates. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(2):206-207. doi:10.1590/0037-8682-0200-2014.
67. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, et al. Detection of congenital cytomegalovirus infection by real-time polymerase chain reaction analysis of saliva or urine specimens. *J Infect Dis.* 2014;210(9):1415-1418. doi:10.1093/infdis/jiu263.
68. Marín Gabriel MA, Fernández Ibieta M, González Tomé MI, et al. Infección congénita por citomegalovirus en hijos de madres infectadas por el VIH. *An Pediatr (Barc).* 2005;62(1):38-42. doi:10.1157/13070179.
69. Fowler KB, Ross SA, Shimamura M, et al. Racial and Ethnic Differences in the Prevalence of Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr.* 2018;200:196-201. doi:10.1016/j.jpeds.2018.04.043.
70. AWMF. *S2k-Leitlinie - Labordiagnostik Schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen.* 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin / Heidelberg; 2014. <https://e-bookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=1802616>.
71. AWMF. *S2k-Leitlinie - Labordiagnostik Schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen.* 2nd ed. Berlin, Heidelberg: AWMF; 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/093-001I_S2k_Labordiagnostik-schwangerschaftsrelevanter-Virusinfektionen_2022-02.pdf. Accessed April 30, 2022.
72. Afran L, Garcia Knight M, Nduati E, Urban BC, Heyderman RS, Rowland-Jones SL. HIV-exposed uninfected children: a growing population with a vulnerable immune system? *Clin Exp Immunol.* 2014;176(1):11-22. doi:10.1111/cei.12251.

73. Barber V, Calvert A, Vandrevalla T, et al. Prevention of Acquisition of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy Through Hygiene-based Behavioral Interventions: A Systematic Review and Gap Analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(10):949-954. doi:10.1097/INF.0000000000002763.
74. Ellington SR, Clarke KEN, Kourtis AP. Cytomegalovirus Infection in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Exposed and HIV-Infected Infants: A Systematic Review. *J Infect Dis.* 2016;213(6):891-900. doi:10.1093/infdis/jiv549.
75. Statistische Bundesamt. Pressemitteilung Nr. N 022 vom 26. April 2022: Ein Drittel aller Geburten in 2020 durch Kaiserschnitt. [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/04/PD22_N022_231.html#:~:text=Wie%20das%20Statistische%20Bundesamt%20\(Destatis,dieser%20operativen%20Eingriffe%20fast%20verdoppelt.](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/04/PD22_N022_231.html#:~:text=Wie%20das%20Statistische%20Bundesamt%20(Destatis,dieser%20operativen%20Eingriffe%20fast%20verdoppelt.) Accessed June 16, 2022.
76. Evans C, Jones CE, Prendergast AJ. HIV-exposed, uninfected infants: new global challenges in the era of paediatric HIV elimination. *The Lancet Infectious Diseases.* 2016;16(6):e92-e107. doi:10.1016/S1473-3099(16)00055-4.
77. Berger R, Fluhr H, Kuon R-J, Schütz F. Prävention und Therapie der Frühgeburt: Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Niveau, AWMF-Registernummer 015/025, Februar 2019) - Teil 2 mit Empfehlungen zur tertiären Prävention der Frühgeburt und zum Management des frühen vorzeitigen Blasensprungs. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie.* 2019. doi:10.1055/a-1008-8730.
78. Schienkiewitz A, ed. *Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS).* Berlin: Robert-Koch-Inst; 2011. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
79. Bergmann KE, Bergmann RL, Ellert U, Dudenhausen JW. Perinatale Einflussfaktoren auf die spätere Gesundheit. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits-surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheits-schutz.* 2007;50(5-6):670-676. doi:10.1007/s00103-007-0228-4.
80. Speer C, Gahr M, Dötsch J, eds. *Pädiatrie.* 5., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin: Springer; 2019.

81. Kim D, Saada A. The social determinants of infant mortality and birth outcomes in Western developed nations: a cross-country systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(6):2296-2335. doi:10.3390/ijerph10062296.
82. Wollmann HA. Zu klein bei Geburt (SGA). *Monatsschr Kinderheilkd*. 2004;152(5):528-535. doi:10.1007/s00112-004-0944-x.
83. Nijman J, van Loon AM, Vries LS de, et al. Urine viral load and correlation with disease severity in infants with congenital or postnatal cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2012;54(2):121-124. doi:10.1016/j.jcv.2012.02.017.
84. Smiljkovic M, Le Meur J-B, Malette B, et al. Blood viral load in the diagnostic workup of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2020;122:104-231. doi:10.1016/j.jcv.2019.104231.
85. Marsico C, Aban I, Kuo H, et al. Blood Viral Load in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis*. 2019;219(9):1398-1406. doi:10.1093/infdis/jiy695.
86. Korndewal MJ, Oudesluys-Murphy AM, Kroes ACM, van der Sande MAB, Melker HE de, Vossen ACTM. Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: a retrospective cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(12):1261-1268. doi:10.1111/dmcn.13556.
87. Bristow BN, O'Keefe KA, Shafir SC, Sorvillo FJ. Congenital cytomegalovirus mortality in the United States, 1990-2006. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(4):e1140. doi:10.1371/journal.pntd.0001140.
88. Gandhi RS, Fernandez-Alvarez JR, Rabe H. Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach. *Acta Paediatr*. 2010;99(4):509-515. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01655.x.
89. Bélanger SA, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. *Paediatr Child Health*. 2018;23(6):403-419. doi:10.1093/pch/pxy093.
90. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of

- Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2011;77(17):1629-1635. doi:10.1212/WNL.0b013e3182345896.
91. Lüsebrink N, Kieslich M, Rabenau HF, Schlößer RL, Buxmann H. Retrospectively diagnosing congenital cytomegalovirus infections in symptomatic infants is challenging. *Acta Paediatr*. 2021;110(1):197-202. doi:10.1111/apa.15305.
92. Demmler Harrison GJ. Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection...It Is Time. *Clin Infect Dis*. 2020;70(7):1385-1387. doi:10.1093/cid/ciz415.
93. Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health*. 2005;5:70. doi:10.1186/1471-2458-5-70.
94. Harms E, Olgemöller B. Neonatal screening for metabolic and endocrine disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(1-2):11-21; quiz 22. doi:10.3238/arztebl.2011.0011.
95. Nennstiel U, Tönnies H. Grundlagen und aktueller Stand des Neugeborenen-Screenings auf angeborene Störungen des Stoffwechsels, des Hormon- und Immunsystems in Deutschland. *Medizinische Genetik*. 2020;32(1):67-74. doi:10.1515/medgen-2020-2008.
96. Vill K, Kölbl H, Schwartz O, et al. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(4):503-515. doi:10.3233/JND-190428.
97. Lobitz S, Frömmel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O. Incidence of sickle cell disease in an unselected cohort of neonates born in Berlin, Germany. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(8):1051-1053. doi:10.1038/ejhg.2013.286.
98. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Geburten. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/_inhalt.html. Accessed January 13, 2023.
99. Rascher W. Mehr Arzneimitteltherapiesicherheit für Kinder. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2022;170(3):204-206. doi:10.1007/s00112-022-01417-8.
100. Male C, Neubert A, Grytli H, et al. Evidenzbasierte Off-label-Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2022;170(3):207-216. doi:10.1007/s00112-022-01418-7.

101. Universitätsklinikums Erlangen. Kinderformularium.de: Ganciclovir. <https://kinderformularium.de/monographie/5291/ganciclovir>. Accessed January 13, 2023.
102. Gievers LL, Holmes AV, Loyal J, et al. Ethical and Public Health Implications of Targeted Screening for Congenital Cytomegalovirus. *Pediatrics*. 2020;146(1). doi:10.1542/peds.2020-0617.
103. Yanes T, Humphreys L, McInerney-Leo A, Biesecker B. Factors Associated with Parental Adaptation to Children with an Undiagnosed Medical Condition. *J Genet Couns*. 2017;26(4):829-840. doi:10.1007/s10897-016-0060-9.
104. Hollmann H, Kretschmar C, Fricke C. *Qualität in der Sozialpädiatrie: In 2 Bänden*. 2. Aufl. Altötting: RS-Verlag; 2012.
105. Griffiths PD. Natural history studies bring universal screening for congenital CMV infection closer. *Rev Med Virol*. 2019;29(4):e2072. doi:10.1002/rmv.2072.
106. Ronchi A, Shimamura M, Malhotra PS, Sánchez PJ. Encouraging postnatal cytomegalovirus (CMV) screening: the time is NOW for universal screening! *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(5):417-419. doi:10.1080/14787210.2017.1303377.

7 Anhang

7.1 Case Report Form

Case Report Form zur Studie Untersuchungen zur Inzidenz kongenitaler Infektionen mit dem Zytomegalievirus (CMV) bei retroviral-exponierten Neugeborenen

Patientennummer: _____

Studieneinwilligung liegt vor: Ja Nein \Rightarrow keine Datenerhebung!

Wenn ja, Datum der Einwilligung: _____

Geschlecht weiblich männlich

Angaben zur Mutter

HIV-Diagnose-Datum _____

CD4/CD8 _____

CD4-Zell-Anzahl (in % und μ l) _____

CD8-Zell-Anzahl _____

Therapie mit HAART _____

Letzte HIV-Virus-Last _____

CMV-Status inkl. Datum _____

Schwangerschaftswoche _____

Entbindungsart _____

Stillen ja/nein _____

Ethnologische Abstammung _____

HIV-Status des Kindes

1. PCR _____

2. PCR _____

3. PCR _____

CMV-Mundschleimhautabstrich:

Datum des Abstrichs _____

Ergebnis _____

CMV-Bestätigungsdiagnostik:

Datum der Bestätigungsdiagnostik _____

CMV-PCR aus Urin _____

CMV-Serologie _____

CMV-PCR im Blut _____

Entbindungsart _____

Großes Blutbild:

Datum des BB: _____
Leukozyten: _____
Neutrophile Granulozyten: _____
Hb: _____
Hkt: _____
Thrombozyten: _____

Klinische Chemie:

Datum der klin. Chemie: _____
Natrium: _____
Kalium: _____
Calcium: _____
Chlorid: _____
Kreatinin: _____
Harnstoff: _____
GOT: _____
GPT: _____
GLDH: _____
Bilirubin gesamt: _____
Bilirubin direkt: _____

Sonographie des Abdomens:

Datum der Sonographie _____
Befunde: _____

Sonographie des ZNS:

Datum der Sonographie: _____
Wesentliche Befunde: _____

Augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrunds

Datum der Untersuchung: _____
Wesentliche Befunde: _____

Hörtest (TEOAE und AABR)

Datum der Untersuchung: _____
Wesentliche Befunde: _____

Klinischer Status und Somatogramm

APGAR (1/5/10): _____

Körpergewicht g, entspricht Perzentile: _____

Körperlänge cm, entspricht Perzentile: _____

Kopfumfang cm, entspricht Perzentile: _____

Gesamteindruck:

Kind altersgemäß entwickelt ja nein

Klinische Auffälligkeiten:

Sonstige Anmerkungen:

Name des Ausfüllers: _____

Ort, Datum, Unterschrift _____

8 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Untersuchung zur Inzidenz kongenitaler Infektionen mit dem Zytomegalievirus (CMV) bei retroviral-exponierten Neugeborenen

an den Main-Kinzig-Kliniken, in der Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. H. Buxmann mit Unterstützung durch Dr. B. Buchholz, Dr. A. Rack-Hoch, PD Dr. U. von Both, Dr. C. Königs, L. Kolberg, Prof. H.F. Rabenau, Prof. R.L. Schloesser, Dr. J. Rey, Dr. N. Lingwal ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden unter dem Titel „Congenital Cytomegalovirus Screening in HIV-Exposed Newborns“ (Christina von Kietzell, Bernd Buchholz, Anita Rack-Hoch, Ulrich von Both, Christoph Königs, Holger F. Rabenau, Rolf L. Schloesser, Horst Buxmann; <https://2022.espidmeeting.org/wp-content/uploads/sites/162/2022/05/ESPID22-Abstracts-Book.pdf>; Accessed 29.03.2023) veröffentlicht. Zudem werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in einem peer-review Publikationsorgan veröffentlicht werden.

Frankfurt am Main, den 30.03.2023

(Unterschrift)