

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. MED. ANGELA KÖNINGER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Häufigkeit der CMV-Testung in der Schwangerschaft

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Antigoni Hadjiiona

2023

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. MED. ANGELA KÖNINGER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Häufigkeit der CMV-Testung in der Schwangerschaft

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Antigoni Hadjiiona

2023

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Dipl. Biol. Edith Reuschel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Kummer

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.2024

I.	Inhaltsverzeichnis	
I.	<i>Inhaltsverzeichnis</i>	3
II.	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	4
1.	<i>Einleitung:</i>	6
1.1.	Infektionen in der Schwangerschaft	7
1.2.	Das Cytomegalie-Virus	8
1.2.1.	Definitionen	9
1.2.2.	Epidemiologie	10
1.2.3.	Präpartale Krankheitsbilder	11
1.2.4.	Postnatale Krankheitsbilder	15
1.2.5.	Diagnostik	16
1.2.6.	Prophylaxe und Therapie	20
2.	<i>Zielsetzung</i>	23
3.	<i>Material und Methoden</i>	23
4.	<i>Ergebnisse</i>	24
4.1.	Demographische Daten	24
4.2.	CMV-Testung und Immunitätsstatus	25
4.3.	Frühgeburtlichkeit	27
4.4.	Gestationsalter bei der Geburt	28
4.5.	CMV-Testung in Bezug auf das Alter und den Immunitätsstatus	29
4.6.	Paritätsbezogene CMV-Testung	31
4.7.	Aktive Infektionen	32
4.7.1.	Sonderfall einer unerkannten CMV-Infektion und -Transmission in der Schwangerschaft	34
5.	<i>Diskussion</i>	36
6.	<i>Zusammenfassung</i>	41
7.	<i>Literaturverzeichnis</i>	43

II. Abkürzungsverzeichnis

AAORCA	Anomalous aortic origin of the right coronary artery
BE	Base Excess
cCMV	Kongenitale Cytomegalievirus Infektion
CMV	Cytomegalievirus
CMV-DNA	Cytomegalievirus Desoxyribonukleinsäure
CPR	Cerebro-plazentare Ratio
CTG	Kardiotokographie
DD	Differentialdiagnosen
EBV	Epstein Barr Virus
ELISA	Enzyme- Linked Immunosorbent Assay
Evtl.	Eventuell
HHV 5	Humanes Herpesvirus 5
HIG	Hyperimmunglobulingabe
HWZ	Halbwertszeit
i.d.R.	In der Regel
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
Inkl.	inklusive
IQ	Intelligenzquotient
KG	Körpergewicht
MoM	Multiple of the Median
NPV	Negativer prädiktiver Wert
NS-pH	Nabelschnur pH
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch Institut
SSW	Schwangerschaftswoche

V.a.	Verdacht auf
v.a.	vor allem
Vmax	Peak-Maximalgeschwindigkeit
I.-Para	Erst-Gebärende
II.-Para	Zweit-Gebärende
III.-Para	Dritt-Gebärende
VIII.-Para	Acht-Gebärende

1. Einleitung:

Das Cytomegalievirus (CMV) ist ein Beta-Herpesvirus. Es gehört der Familie der humanen Herpesviridae (HHV 5) und stellt den häufigsten Erreger viraler kongenitaler Infektionen dar (1). Nach einer Primärinfektion ist das Virus in der Lage in den CD34+ Stammzellen des Knochenmarks lebenslang zu persistieren. Somit ist auch eine Reaktivierung im Rahmen einer Immunsuppression jederzeit möglich (2).

Die Seroprävalenz unterscheidet sich in den verschiedenen Regionen der Welt und ist von verschiedenen Faktoren (z.B. Hygiene, Alter, sozioökonomischer Status, Anzahl der Sexualpartner, Kontakt zu Kleinkindern besonders bis zum 3. Lebensjahr) abhängig (3). Immunkompetente Erwachsene bleiben nach einer Primärinfektion meistens asymptomatisch. Auf der anderen Seite kann eine CMV-Infektion für immunsupprimierten Personen lebensbedrohlich sein (4).

Das CMV ist in den Körperflüssigkeiten enthalten (z.B. Urin, Speichel, Blut, Muttermilch, Tränen, Genitalsekrete) und kann durch Schmierinfektion übertragen werden (5). Die vertikale Transmission, d.h. von der Mutter zum Fetus transplazentär, kann zu einer kongenitalen Infektion führen. Bei einer Primärinfektion der Mutter ist die Wahrscheinlichkeit einer kongenitalen Infektion, im Vergleich zur nicht-primären Infektion (Reaktivierung oder Reinfektion mit einem anderen CMV-Serotyp) höher. Infolgedessen, können schwerwiegende Folgen für die Gesundheit des Neugeborenen entstehen (6).

Eine primäre Infektion ist entweder durch eine Serokonversion in der Schwangerschaft oder durch Nachweis von IgG- und IgM-Antikörper definiert (7). Eine durchgestandene Infektion ist durch den Nachweis von IgG-Antikörper vor der Schwangerschaft oder dem Nachweis von IgG-Antikörper aber dem Fehlen von IgM-Antikörper in der Schwangerschaft charakterisiert (8). Eine Differenzierung zwischen einer primären und nicht-primären Infektion erfolgt durch die Bestimmung der IgG-Avidität (9). Eine niedrige Avidität zusammen mit dem Nachweis von IgM-Antikörper deutet auf eine primäre Infektion in den letzten 16-18 Wochen hin, während eine hohe Avidität einen Indikator für eine nicht-primäre oder lang zurückliegende Infektion darstellt (10).

Das Transmissionsrisiko von CMV steigt mit steigendem Gestationsalter, während das Risiko für eine fetale Schädigung sinkt (11, 12). Die Schwere der Symptome der infizierten

Neugeborenen ist sehr vielfältig. Dazu zählen Hepatosplenomegalie, Thrombozytopenie mit Petechien, hämolytische Anämie, Ikterus, Mikrozephalie und Chorioretinitis. Außerdem kann die vertikale Transmission u.a. zu intrauteriner Wachstumsretardierung, niedrigem Geburtsgewicht, zu motorischen und kognitiven, sowie Seh- und Hör-Störungen führen (13). Die meisten infizierten Neugeborenen sind bei der Geburt asymptomatisch, eine Hörstörung kann sich aber im Verlauf entwickeln, in seltenen Fällen - laut Literatur - sogar bis zum 17. Lebensjahr (8).

Eine frühzeitige Intervention ist für das Outcome entscheidend. Daher hat die frühzeitige Diagnosestellung in der Schwangerschaft positive Auswirkungen für die Gesundheit der Neugeborenen (14). Nur ein kleiner Anteil der Schwangeren ist über die Bedeutung der kongenitalen CMV-Infektion und die Relevanz der präventiven Maßnahmen ausreichend informiert und aufgeklärt (15). Aktuell existiert kein zugelassener Impfstoff bzw. eine zugelassene Therapie in der Schwangerschaft, um die vertikale Transmission zu verhindern, sodass die Aufklärung der Schwangeren über den Erreger und die Einhaltung von Hygienemaßnahmen aktuell die wichtigsten Maßnahmen zur Prävention einer Serokonversion in der Schwangerschaft sind (16). Leider ist die Testung auf Vorliegen einer CMV-Infektion in der Schwangerschaft in Deutschland immer noch eine individuelle Gesundheitsleistung. Die Häufigkeit der Durchführung einer CMV-Testung in der Schwangerschaft als IGe-Leistung sollte in unserer Studie evaluiert werden.

1.1. Infektionen in der Schwangerschaft

Unter dem Begriff kongenitale Infektionen versteht man eine Gruppe von perinatalen Infektionen, die durch die Plazenta zum Fetus übertragen werden können und den Fet in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen, was einen asymptomatischen Verlauf bis zum intrauterinem Fruchttod bedeuten kann (17). Der häufigste Erreger viraler kongenitaler Infektionen ist das Cytomegalievirus (18).

Die wichtigsten kongenitalen Infektionen werden mit dem Akronym STORCH zusammengefasst (19):

S - Syphilis

T - Toxoplasmose

O - Others (Listeriose, Varizellen, Parvo-B19, HIV, Hepatitis B und C, Zika)

R - Röteln-Virus

C - Cytomegalie-Virus

H - Herpes simplex-Virus

Das Akronym „TORCH“ wurde erst 1971 vom Immunologen Andreas Nahmias eingeführt, um die oben genannten perinatalen Infektionen zu beschreiben (20). Im Jahr 1975 wurde Syphilis zum Akronym hinzugefügt, sodass das Akronym zu STORCH gewechselt wurde (17).

1.2. Das Cytomegalie-Virus

Das Cytomegalie-Virus (CMV) gehört der Familie der Herpesviridae (Humanes Herpesvirus 5- HHV5) an (21) und weist eine ikosaedrische Struktur mit einem Durchmesser von 150 bis 200 nm auf. (22) Es besitzt eine Hülle aus verschiedenen Lipoproteinen und mindestens 33 strukturellen Proteinen einschließlich denen, die für den Viruseintritt in die Zellen notwendig sind. Darüber hinaus besitzt das Virus ein Tegument, das aus strukturellen Proteinen, darunter auch dem als sehr wichtiger Nachweismarker in der CMV-Diagnostik fungierenden pp65-Antigen, zusammengesetzt ist, und eine 64 nm, lineare doppelsträngige von einem Kapsid umgebene DNA (22, 23). Es existiert nur ein CMV-Serotyp, allerdings aber unterschiedliche Virusisolate, die sich voneinander genotypisch unterscheiden. Menschen können sich mit genotypisch unterschiedlichen Virusisolaten infizieren (24, 25).

CMV ist in den Körperflüssigkeit enthalten (z.B. Urin, Speichel, Blut, Tränen, Muttermilch, Genitalsekrete) und kann durch Kontakt zu diesen übertragen werden (26) (Abbildung 1). Eine vertikale Transmission von CMV, das heißt von der Mutter transplazentär zum Kind, ist möglich. Das Risiko steigt dabei mit zunehmenden Gestationsalter (27).

Die meisten immunkompetenten Erwachsenen zeigen bei einer Infektion einen asymptomatischen Verlauf bzw. unspezifische grippeähnliche Symptome (28). Nach einer Primärinfektion hat CMV die Fähigkeit, wie alle Herpesviridae, in den Zellen zu persistieren. So etabliert sich eine latente Infektion, indem das Virus z.B. in CD 34+ hämatopoetischen Stammzellen und CD 33+ myeloischen Vorläuferzellen, die sich in CD 14+ Monozyten und myeloische dendritische Zellen differenzieren können, bestehen bleibt (29).

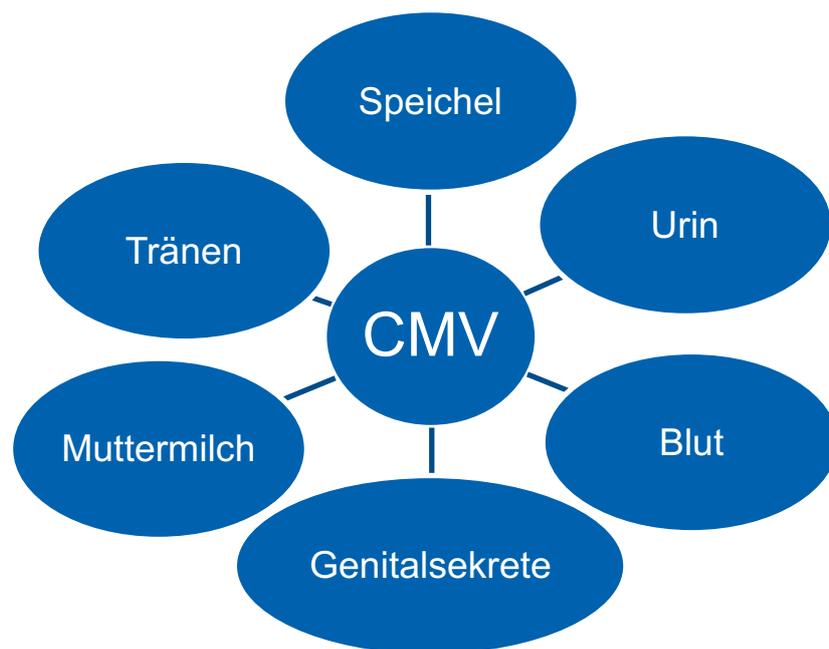


Abbildung 1: Transmissionswege des CMV

1.2.1. Definitionen

Primärinfektion:

Die Primärinfektion beschreibt den Erstkontakt eines Patienten/ einer Patientin mit dem humanen CM-Virus. Dabei kommt es bei CMV- negativen Personen zur Serokonversion und Bildung von CMV-IgM und IgG-Antikörpern. Darüber hinaus gilt als Primärinfektion, wenn Patientinnen, einmalig in der Frühschwangerschaft CMV getestet wurden und das Ergebnis negativ war , das Neugeborene allerdings mit kongenitaler CMV-Infektion geboren ist.

Reaktivierung (Nicht-primäre Infektion):

Die nicht-primäre Infektion mit dem humanen CM-Virus beschreibt die Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion oder die Reinfektion mit einem genotypisch unterschiedlichem CMV-Serotyp. Bei den Patientinnen mit einer nicht-primären Infektion in der Schwangerschaft sind CMV-IgG Antikörper bereits vor der Schwangerschaft nachweisbar (CMV-IgG-positiv und CMV-IgM negativ). Beides, sowohl die Reaktivierung als auch die Reinfektion können in dem Begriff nicht-primäre Infektion zusammengefasst werden.

Keine Infektion:

Bei Abwesenheit von CMV-IgG und CMV-IgM-Antikörpern liegt keine Infektion mit dem humanen CM-Virus vor.

1.2.2. Epidemiologie

CMV ist weltweit endemisch und der häufigste Erreger viraler kongenitaler Infektionen (30). Die Seroprävalenz ist abhängig von verschiedenen Faktoren wie z.B. Alter, Geschlecht, sozioökonomische Faktoren, Anzahl von Personen im gleichen Haushalt, sowie der Anzahl der Sexualpartner (4). Ein wichtiger Risikofaktor für die Schwangere für eine CMV-Infektion stellt der Kontakt zu Kleinkindern, v.a. im Alter von bis zu zwei Lebensjahren, dar, da diese das Virus in großen Mengen ausscheiden können (30).

Die CMV-Seroprävalenz ist weltweit sehr heterogen. In den Industrieländern wurde bei Schwangeren eine Seroprävalenz zwischen 42,3-68,3% (31) festgestellt, wohingegen die Prävalenz in den Entwicklungsländern als bis zu 100% angegeben wird (1). Während die Seroprävalenz bei Erwachsenen in Deutschland bei ca. 56,7 % liegt (32), liegt diese in Ländern wie Schweden (83,2 %) (33) und Kroatien (77,2 %) (34) deutlich höher. In Frankreich (41,9%) (35) oder USA (58,9%) (36) befindet sich die Seroprävalenz auf ähnlichem oder niedrigerem Niveau als in Deutschland.

In der deutschen Bevölkerung liegt die Serokonversionsrate bei Schwangeren bei circa 0,5% (2). Nach einer Primärinfektion kommt es in 30-40% der Fälle zur intrauterinen Infektion, während die Transmissionsrate bei einer nicht-primären Infektion (Reaktivierung oder

Reinfektion mit einem anderen CMV-Serotyp) deutlich niedriger, nämlich 0,5-2% liegt (37). Bei circa 8-10% der infizierten Feten können bereits bei der Geburt meist schwere Symptome diagnostiziert werden (38). Von den 90% der Neugeborenen, die sich bei der Geburt asymptomatisch zeigen, entwickeln circa 10-15%, meist bis zum 2. Lebensjahr, Symptome v.a. im Sinne einer Hörstörung (39).

Ein weiterer wichtiger Aspekt, den es zu betrachten gibt, sind die enormen Kosten, die durch die kongenitale CMV-Infektion entstehen. Laut einer britischen Studie werden die Gesamtkosten von cCMV in Großbritannien auf 732 Millionen Pfund geschätzt (40). Im Gegensatz dazu kostet ein CMV-Test, je nach Labor, ca. 15-20 Euro. In der Studie von Stephan et al., wurden die Kosten einer kongenitalen CMV-Infektion in den ersten zwei Lebensjahren von Kleinkindern in Deutschland retrospektiv analysiert. Laut dieser Studie betragen die pflegerischen, jährlichen Kosten einer cCMV im ersten Lebensjahr durchschnittlich 19,646€ bis 33,818€ und im zweiten Lebensjahr 3195€ - 4015€ mehr als bei Kleinkindern ohne cCMV (41). Allerdings gibt es wenig Literatur zu den Folgekosten, die durch Langzeitfolgen von cCMV in Deutschland entstehen, sodass die Berechnung erschwert ist und somit wahrscheinlich deutlich unterschätzt wird.

1.2.3. Präpartale Krankheitsbilder

Meist zeigt die vertikale Transmission des humanen CM-Virus asymptomatische Verläufe (42), jedoch kann eine kongenitale Infektion auch schwerwiegende Folgen für die Gesundheit des Neugeborenen haben. Die Transmissionsrate steigt mit dem Gestationsalter, wohingegen die Wahrscheinlichkeit von schweren Symptomen bei Übertragung des Virus in höheren Schwangerschaftswochen sinkt (43). Somit liegt die Wahrscheinlichkeit einer kongenitalen CMV-Transmission im ersten Trimester bei circa 30%, dagegen im dritten bei 40-70% (12, 44).

Ultraschall ist ein wichtiges diagnostisches Mittel, um Auffälligkeiten bei den Feten, die auf eine CMV-Infektion hinweisen, zu erkennen. Zu den häufigsten sonographischen Auffälligkeiten gehören etwaige periventrikuläre Verkalkungen, Ventrikulomegalie, eine Mikrozephalie, ein hyperechogener Darm und eine intrauterine Wachstumsretardierung (45, 46). Andere sonographische Befunde, die auf eine kongenitale CMV-Infektion hindeuten

könnten, sind Hepatomegalie, hepatische und placentare Kalzifikationen, subependymale Zysten, Ascites, ein Perikarderguss, eine hyperechogene Niere, eine Plazentahyperplasie und ein Hydrops fetalis (46) (Abbildung 3-5), (Tabelle 1). Diese Auffälligkeiten sind jedoch nicht spezifisch für eine CMV-Infektion, sondern können auch bei anderen vertikalen Virusübertragungen auf den Feten festgestellt werden, sodass weitere serologische Untersuchungen für die CMV-Diagnostik von großer Bedeutung sind.

Ein weiteres sonographisches Merkmal ist das periventrikuläre Halo Zeichen, welches als bilaterale Region mit klar definierter Abgrenzung um die ventrikulären Grenzen herum im Bereich des Parenchyms mit homogener erhöhter Echogenität definiert ist (47, 48). Laut Simonazzi et al. könnte dies ein zuverlässiger, früher sonographischer Hinweis auf eine cCMV-Infektion sein und eventuell für einen Defekt der weißen Hirnsubstanz sprechen (47) (Abbildung 2).

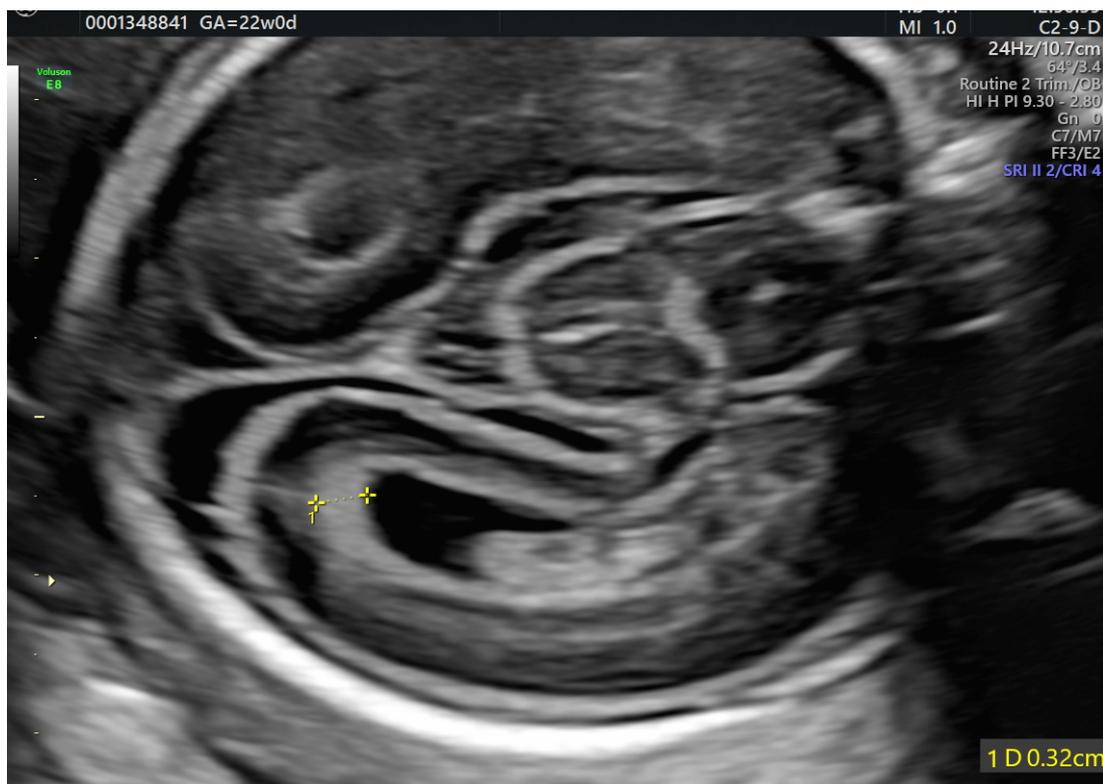


Abbildung 2: Periventrikuläres Halo-Zeichen in der 22+0 SSW bei einer Patientin mit bestätigter CMV-Infektion in der Frühgravidität

Table 1: Sonographische Befunde bei kongenitaler CMV-Infektion (44,45)

Sonographische Befunde	Wahrscheinlichkeit, %
Periventrikuläre Verkalkungen	0,6-17,4
Ventrikulomegalie	4,5-11,6
Mikrozephalie	14,5
Hyperechogener Darm	4,5-13
Intrauterine Wachstumsretardierung	1,9-13
Hepatomegalie	4,3
Hepatische Kalzifikationen	1,4
Subependymale Zysten	11,6
Ascites	8,7
Perikarderguss	7,2
Hyperechogene Niere	4,3
Plazentomegalie/ placentare Kalzifikationen	4,3
Hydrops fetalis	0,6



Abbildung 3: Periventrikuläre Verkalkungen beim Neugeborenen bei bestätigter kongenitaler CMV-Infektion

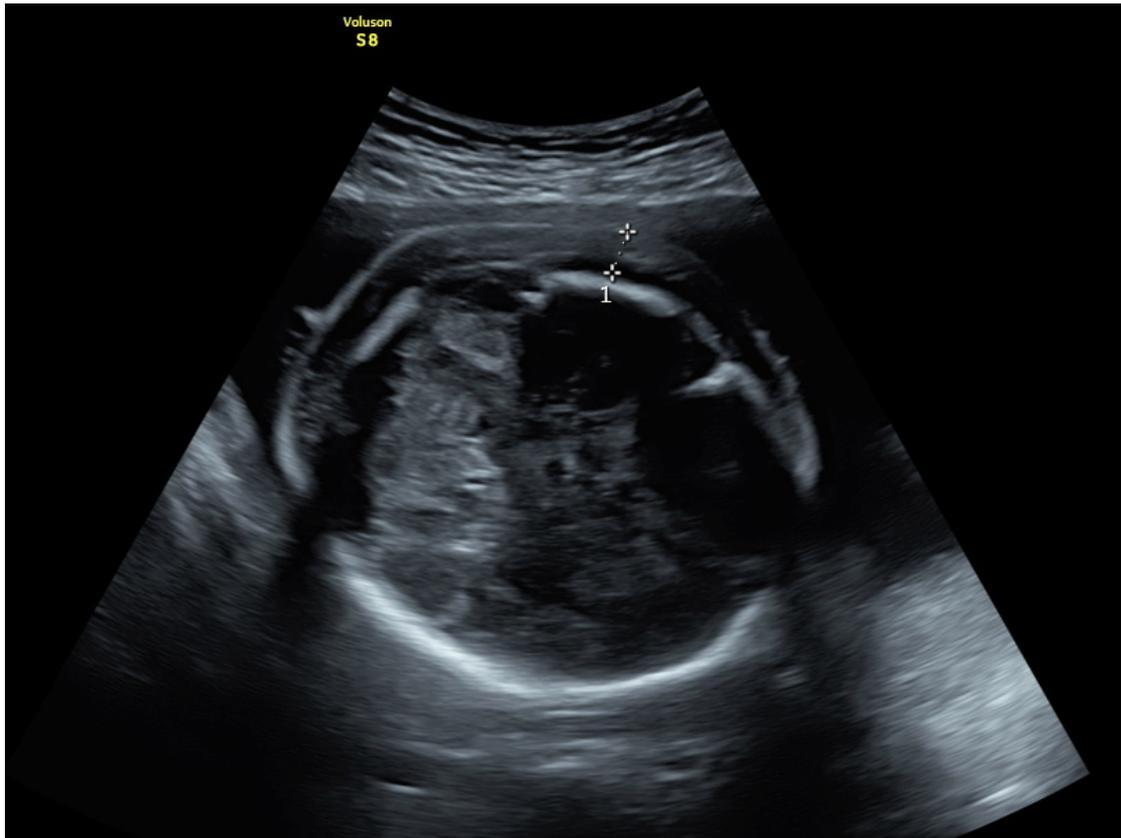


Abbildung 4: Hautödem am Kopf im Rahmen eines Hydrops fetalis bei einer fetalen CMV-Infektion

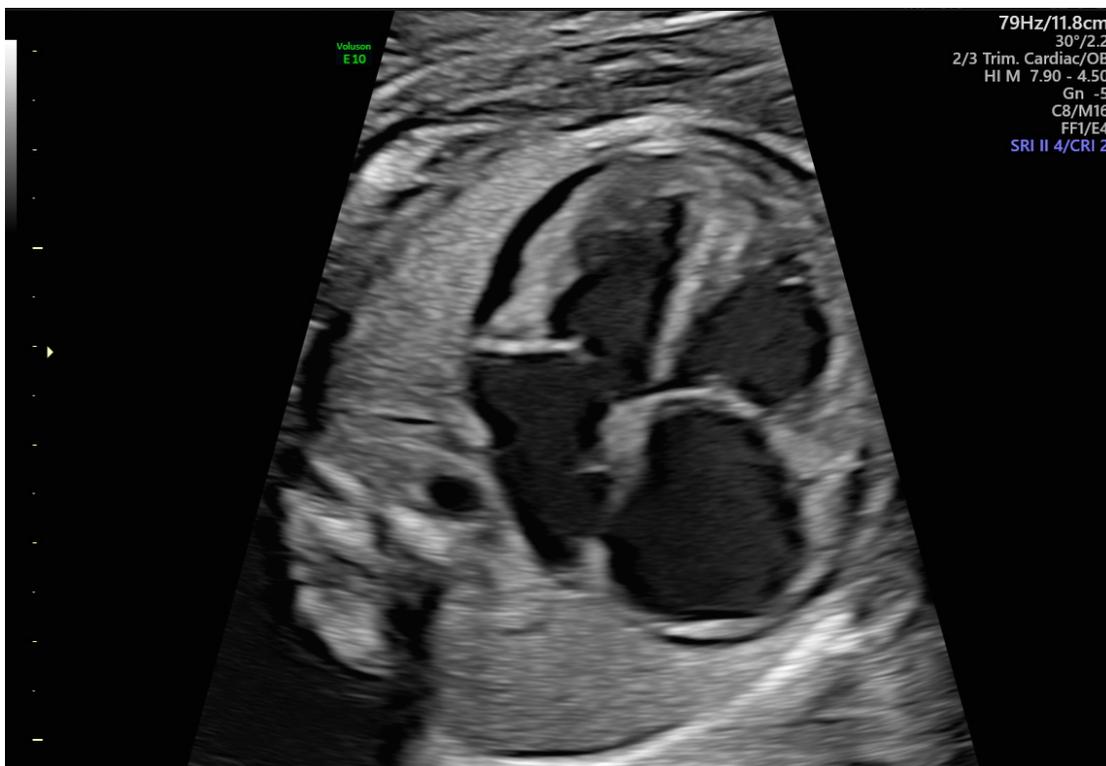


Abbildung 5: Perikarderguss bei einer fetalen CMV-Infektion

1.2.4. Postnatale Krankheitsbilder

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von postnatalen Krankheitsbildern steht in direktem Zusammenhang mit der Art der Infektion. Nach einer Primärinfektion kommt es in 30-40% der Fälle zu einer intrauterinen Transmission (49-51). Dabei sind circa 8-10% der infizierten Neugeborenen schon bei der Geburt symptomatisch, während 10-15% der asymptomatischen Kinder Spätschäden erst im weiteren Verlauf (v.a. Hörstörungen) entwickeln (52). Das Transmissionsrisiko nach einer nicht-primären Infektion (Reaktivierung) liegt unter 1% (51). Mehr als 90% den intrauterin infizierten Kindern bleiben sowohl bei der Geburt als auch im weiteren Verlauf asymptomatisch (53, 54) (Abbildung 6).

Im Falle eines symptomatischen Verlaufs nach einer Virustransmission weisen die Neugeborenen u. a. Thrombozytopenie, Petechien, Hepatosplenomegalie, Hepatitis, ein erniedrigtes Geburtsgewicht, neurologische Störungen sowie Sehstörungen (55) auf. Zudem ist cCMV die häufigste Ursache nicht-genetisch bedingter, kongenitaler Hörstörungen (56). Eine Hörstörung kann bei der Geburt isoliert oder zusammen mit anderen Symptomen vorkommen (54). Laut Goderis et al. zeigen ein Drittel der Kinder mit symptomatischer und 10% derer mit asymptomatischer cCMV-Infektion eine Hörstörung (57). Die Hörstörung kann bilateral oder unilateral bestehen und auch einen progredienten Verlauf aufweisen (57, 58). In manchen Fällen entwickelt sich die Hörstörung erst im weiteren Entwicklungsverlauf des Kindes und wird im Rahmen des Neugeborenen-Hörscreenings nicht detektiert (59, 60). Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hörstörung zählen neurologische Schäden bei der Geburt und ein erhöhter postnataler CMV-DNA Spiegel im Blut des Kindes (61, 62).

Neurologische Entwicklungsstörungen gehören zu den wichtigsten Symptomen von cCMV, v.a. bei postnatal symptomatischen Kindern. In der Studie von Pinninti et al., in der 160 symptomatische Neugeborene mit cCMV untersucht wurden, wiesen 52,5% neurologische Schäden wie z.B. Mikrozephalie, epileptische Anfälle, Lethargie oder muskuläre Hypotonie auf. 33% von den 88 getesteten Kindern hatten ein Intelligenzquotient (IQ) <70 (62). Darüber hinaus sind Gleichgewichtsstörungen, Autismus Spektrum Störungen (ASS), Aufmerksamkeitsdefizit-Störung mit Hyperaktivität (ADHD), psychomotorische Defizite und Zerebralparese mit cCMV assoziiert (63). Sehstörungen wie Strabismus, Chorioretinitis, cerebrale visuelle Wahrnehmungsstörungen, Nystagmus und Optikusnervatrophie sind ebenfalls wichtige Folgen einer kongenitalen CMV-Infektion bei mit cCMV-infizierten

Kindern. Im Gegensatz zu den Hörstörungen haben die Sehstörungen keinen progredienten Verlauf (64, 65).

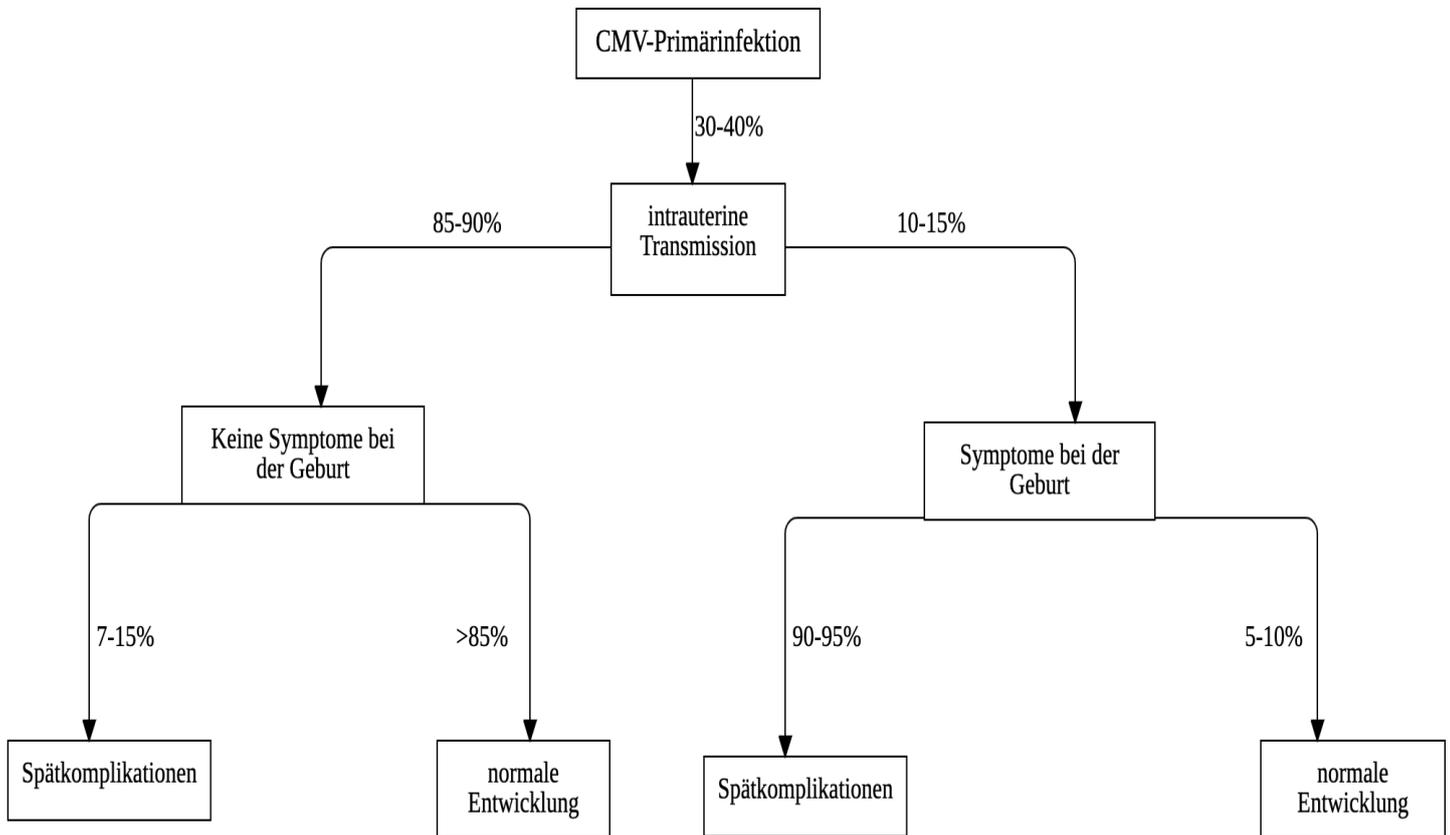


Abbildung 6: Intrauterine Transmission des CM-Virus nach maternaler CMV-Infektion

1.2.5. Diagnostik

1.2.5.1. Maternale Serologie

Ein CMV-Screening in der Schwangerschaft ist in den Mutterschaftsrichtlinien in Deutschland - im Gegensatz zu einigen anderen europäischen Ländern - trotz der großen Bedeutung der kongenitalen CMV-Infektion, nicht verankert, sodass die Kosten für eine CMV-Testung in der Schwangerschaft von den Krankenkassen nicht übernommen werden und somit von den Patientinnen selbst getragen werden müssen. Dagegen ist bei Feststellung der Schwangerschaft die Durchführung eines CMV-Tests v.a. bei Schwangeren mit großem Expositionsrisiko, Patientinnen mit Kontakt zu Kleinkindern und Mitarbeiterinnen im Gesundheitswesen etc. ausdrücklich empfohlen (65). Spätestens bei auffälligen sonographischen Befunden (IUGR-

Fet, Mikozephalie, ventrikuläre Verkalkungen, hyperechogener Darm, etc.) sollte im Rahmen der STORCH-Untersuchung ein CMV-Test stattfinden (27).

Bei Verdacht auf eine primäre Infektion werden zunächst die CMV-spezifischen Antikörper bestimmt. Die Antikörperdiagnostik erfolgt in der Regel mittels ELISA. Eine Primärinfektion ist bei einer CMV-Serokonversion (von CMV-IgM-Negativität zur IgM-Positivität, später erst IgG-Positivität) bewiesen, vorausgesetzt, dass zwei Blutproben von der Patientin vorliegen und die initiale Probe einen CMV-negativen Serostatus zeigte (13). Allein der Nachweis von CMV-IgM-Antikörper ist für den Nachweis einer akuten CMV-Primärinfektion nicht ausreichend, denn CMV-IgM-Antikörper können nach einer Primärinfektion über Monate persistieren. Zudem können diese Antikörper auch nach einer rekurrenten CMV-Infektion, nach CMV-Reaktivierung und selten auch nach Koinfektionen mit anderen Viren wie z. B. Parvovirus B19 oder EBV nachgewiesen werden. Falsch positive Ergebnisse von CMV-IgM Antikörper sind im Ausnahmefall ebenfalls möglich und sollten daher von einem Referenzlabor verifiziert werden (66).

Aus diesem Grund sind - wie oben beschrieben - CMV-IgM-Antikörper kein spezifischer diagnostischer Marker für eine CMV-Primärinfektion, sodass zusätzlich ein spezifisches weiterführendes Verfahren bei der Diagnostik angewendet werden sollte, nämlich die Bestimmung der IgG-Avidität, die die funktionelle Bindungsstärke einer multivalenten Bindung zwischen Antigen und Antikörper in Abhängigkeit zur Infektionsreaktion misst (67). Die IgG-Avidität nimmt mit der Zeit zu, sodass durch deren Messung der Infektionszeitpunkt relativ genau festzulegen ist und so bestimmt werden kann, ob dieser vor der Konzeption zu liegen kommt. So dient die Aviditätsbestimmung als diagnostisches Mittel, mit welcher zwischen einer Primär- und nicht-primären Infektion unterschieden werden kann (68, 69). Eine niedrige CMV-IgG-Avidität in Kombination mit positiven CMV-IgG- und -IgM-Antikörpern ist ein Indikator für eine CMV-Primärinfektion in den letzten 18-20 Wochen, während eine hohe IgG-Avidität in den meisten Fällen eine Primärinfektion ausschließen kann (70).

Der Immunoblot ist eine weitere immunochemische Methode, die zur CMV-Diagnostik angewendet wird, und bei der anti-gB2-IgG-Antikörper bestimmt werden. Anti-gB2-IgG-Antikörper sind neutralisierende Antikörper, die gegen Glykoprotein B gerichtet sind, das ein Virushüllprotein darstellt, welches für die CMV-Infektiosität essentiell ist. Mit Hilfe von Glykoprotein B kann das CM-Virus in die infizierten Zellen eindringen, und von Zelle zu Zelle

übertragen werden. Zudem ist es notwendig für die Syncytiumbildung (71). Anti-gB2-IgG Antikörper sind frühestens drei Monate nach einer Primärinfektion nachweisbar, sodass ihre Abwesenheit auf eine Primärinfektion hindeutet. Bei fehlendem Nachweis von anti-gB2-IgG-Antikörper muss berücksichtigt werden, dass 15-18% der Menschen auch bei länger zurückliegender CMV- Infektion keine anti-gB2-IgG-Antikörper bilden können (72, 73).

Eine Nicht-primäre, lange zurückliegende Infektion ist durch den Nachweis von CMV-IgG-Antikörper, hohe IgG-Avidität, CMV-IgM-Antikörper-Negativität und evtl. positive anti-gB2-IgG-Antikörper charakterisiert (74, 75). Bei Nachweis von CMV-IgG- und -IgM-Antikörper in Kombination mit hoher IgG-Avidität besteht der V. a. eine nicht vor allzulanger Zeit stattgefundene oder rekurrende CMV-Infektion, wobei die Unterscheidung zwischen Reinfektion und Reaktivierung sehr schwierig ist (75) (Abbildung 7).

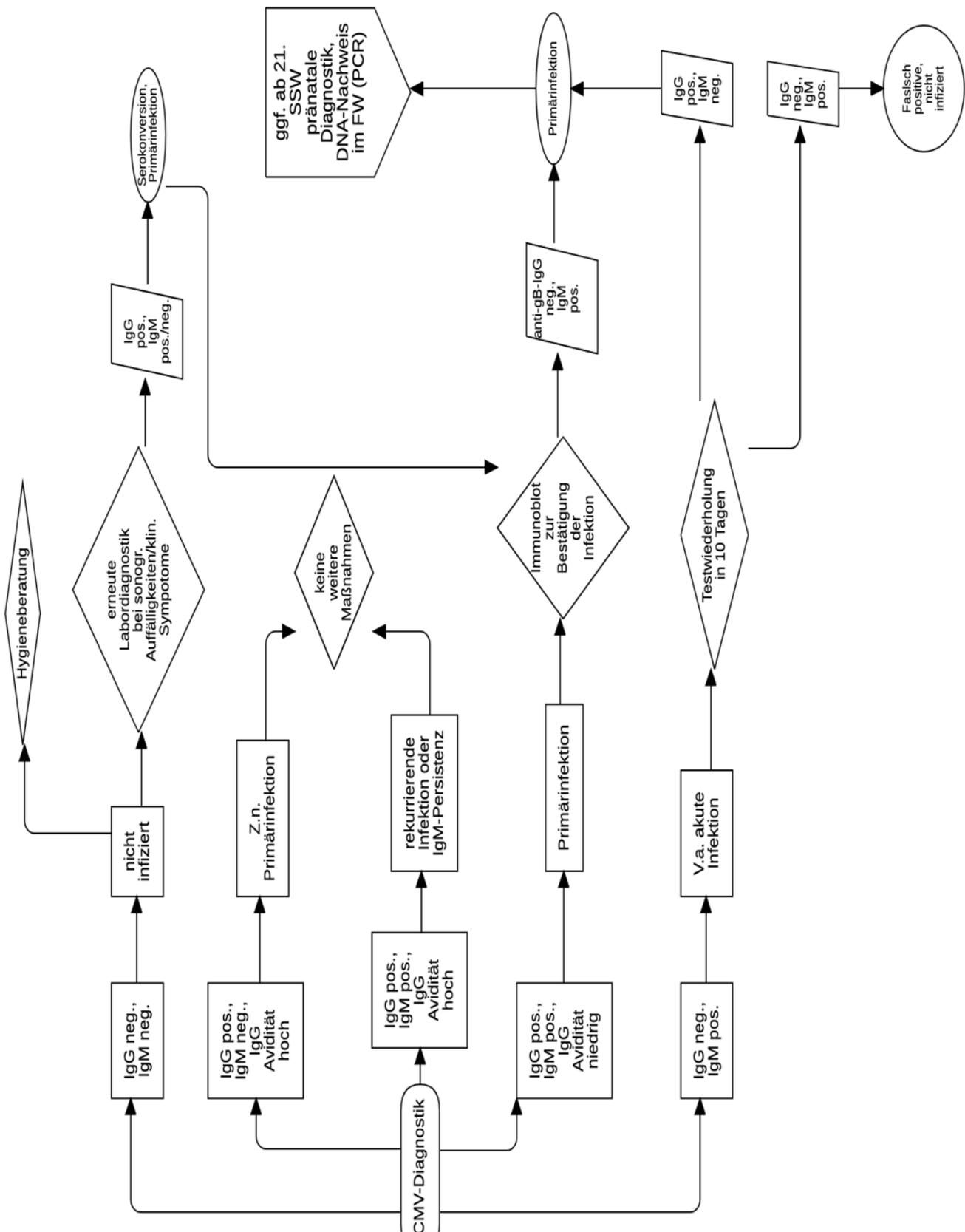


Abbildung 7: Flussdiagramm zur Vorgehensweise bei CMV-Diagnostik

1.2.5.1. Fetale Diagnostik

Die pränatale Diagnostik einer kongenitalen CMV-Infektion erfolgt mittels Amniozentese und der daraufhin erfolgten stattgefundenen Isolierung von CMV-DNA aus Amnionflüssigkeit (76). Die Untersuchung soll mindestens 6-8 Wochen nach maternaler Infektion sowie nach der 20-21. SSW erfolgen, nachdem die fetale Urinproduktion bereits hoch ist und somit eine genügende Menge an CM-Virus durch die fetalen Nieren in das Fruchtwasser ausgeschieden und entsprechend nachgewiesen werden kann (39, 55, 77). Die Sensitivität der Amniozentese vor der 20. SSW kann lediglich 45% sein, während diese nach der 20.-21. SSW 80-100% beträgt (78). CMV-DNA kann sowohl mittels PCR als auch Viruskultur nachgewiesen werden (79). Bei fehlendem Nachweis von CMV-DNA im Fruchtwasser, ist die kongenitale Infektion mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen (Spezifität 100%, negativer prädiktiver Wert 95,7% (NNP) 94%) (80). Ein weiteres diagnostisches Mittel bei cCMV-Infektion ist der Ultraschall. Die sonographischen Befunde sind zwar nicht pathognomonisch für die cCMV-Infektion, jedoch können mithilfe des Ultraschalls strukturelle Anomalien oder Auffälligkeiten wie z.B. intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR), Ventrikulomegalie, periventrikuläre Verkalkungen, Plazentomegalie, hyperechogener Darm, Hydrops fetalis, etc. nachgewiesen werden, die auf eine cCMV-Infektion hinweisen (Tabelle 1) (45, 81-83). Einerseits zeigen nicht alle infizierte Feten sonographische Abnormalitäten (83), andererseits kann die Ultraschalldiagnostik auf die Wahrscheinlichkeit einer postnatalen CMV-Infektion hinweisen, da Feten mit cCMV-Infektion und sonographischen Auffälligkeiten postnatal ein größeres Risiko für eine symptomatische CMV-Infektion haben (45).

Nach der Geburt erfolgt die Bestimmung von CMV-DNA im Urin oder Speichel sowie aus EDTA-Blut beim Kind (84, 85). Die CMV-Diagnostik sollte unmittelbar oder zumindest innerhalb der ersten zwei Lebenswochen des Neugeborenen erfolgen, da anschließend die Unterscheidung bezüglich einer postnatalen Infektion nicht mehr möglich ist (86).

1.2.6. Prophylaxe und Therapie

Heutzutage sind die präventiven und therapeutischen Maßnahmen einer kongenitalen CMV-Infektion immer noch sehr begrenzt. Es steht zurzeit weder ein vorhandener, wirksamer Impfstoff (87, 88) noch eine zugelassene Therapie zur Verfügung (89, 90). Daher sind nach wie vor Hygienemaßnahmen die wichtigsten Mittel zur Prävention einer CMV-

Serokonversion. Obwohl CMV der häufigste Erreger viraler kongenitaler Infektionen ist und Kinder weltweit davon beeinträchtigt werden, ist nur ein kleiner Anteil an schwangeren Frauen ausreichend darüber informiert. Laut einer Studie von Jeon, J., et al. (2006) war CMV nur 22% der Teilnehmerinnen bekannt und ein noch kleinerer Anteil der Patientinnen war über die präventiven Maßnahmen zur Verhinderung einer kongenitalen CMV-Infektion informiert (91). Laut amerikanischer und französischer Studien ist bewiesen, dass die CMV-Serokonversionsrate bei schwangeren Frauen durch Änderung der Verhaltens- und Hygienemaßnahmen reduziert werden kann (92, 93). Sämtliche schwangere Frauen sollten bei Feststellung der Schwangerschaft über die Relevanz der kongenitalen CMV-Infektion und die notwendigen Hygienemaßnahmen informiert und beraten werden (55, 94). Insbesondere die Patientinnen mit beruflicher und familiärer Exposition profitieren von einfachen Hygienemaßnahmen wie beispielsweise Händehygiene nach möglicher Exposition (z.B. nach Windelwechsel, Füttern, Nasenputzen von Kleinkindern) enorm. Weiterhin sollte Küssen auf dem Mund vermieden und Geschirr, Handtücher, Zahnbürsten nicht gemeinsam benutzt werden (93). Bei schwangeren Frauen mit erhöhtem Risiko für eine CMV-Infektion sollte zum Zeitpunkt der Feststellung der Schwangerschaft eine CMV-Diagnostik durchgeführt werden, die bei Seronegativität in der 12.-14. SSW zu wiederholen ist (95). Bei Serokonversion ist eine Primärinfektion in der Frühschwangerschaft bewiesen.

In diesem Fall muss die Patientin über die Risiken einer CMV-Primärinfektion aufgeklärt werden. Eine Therapie mit CMV-Hyperimmunglobulinen (CMV-HIG) oder Valaciclovir zur Verhinderung der materno-fetalen CMV-Transmission sollte daraufhin erfolgen (95-97). Verschiedene Studien zur CMV-HIG-Gabe lieferten ursprünglich widersprüchliche Ergebnisse. So zeigten Revello et al. und Hughes et al. in ihren randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs), dass die materno-fetale CMV-Transmission durch HIG nicht reduziert werden kann (90, 98). Revello et al. konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der mit HIG behandelten Patientinnen, und der Kontrollgruppe feststellen (30% Vs. 44%, $p=0,13$) (90). Die RCT von Hughes et al. mit 206,082 Patientinnen wurde aufgrund einer ähnlichen Transmissionrate zwischen HIG- (22,7%) und Placebo-Gruppe (19,4%) abgebrochen (98). In diesen zwei großen RCTs wurden Patientinnen zwischen der 24-26 SSW eingeschlossen, und die HIG-Gabe erfolgte in einer niedrigen Dosis von 100 IU/kg Körpergewicht alle vier Wochen.

In neueren Studien zeigte die CMV-HIG-Gabe jedoch nach stattgefundener Patientinnenselektion gute präventive Erfolge. So wurde durch Kagan et al. nachgewiesen, dass die HIG-Gabe die CMV materno-fetale Transmission signifikant reduzierte, solange vorher eine sorgfältige Patientinnenselektion erfolgte. Einschlusskriterien für diese Studie waren eine bestätigte kürzlich zurückliegende primäre CMV-Infektion mit positiven CMV-IgM-AK, keiner oder niedriger IgG-AK-Menge, niedriger Anti-IgG-Avidität, und fehlendem Nachweis von Anti-gB2-IgG. Die HIG-Gabe hatte perikonzeptionell bzw. im ersten Trimester eine positive Auswirkung bei Patientinnen mit einer kürzlich zurückliegenden primären CMV-Infektion und wurde bis etwa zur 18. SSW intravenös alle 2 Wochen in einer Dosierung von 200 IU/kg KG verabreicht. Die erste HIG-Applikation fand vor oder spätestens in der 14. SSW statt. Eine Amniozentese erfolgte im Anschluss. Bei dieser Studie wurde eine materno-fetale Transmissionsrate von 2,5% zum Zeitpunkt der Amniozentese und eine kongenitale CMV-Infektionsrate von 7,5% (96, 97) nachgewiesen.

Antenatale antivirale Therapie mit Valaciclovir ist eine weitere therapeutische Option ebenfalls im "off-label-Use", da diese auch noch nicht zugelassen ist (66, 99). Valaciclovir ist ein Virostatikum, dessen Wirkstoff die Erbinformation des Virus zerstört und somit seiner Vermehrung entgegenwirkt (100). Eine antivirale Therapie mit Valaciclovir wird meist nach Virusnachweis im Fruchtwasser angesetzt und erfolgt i.d.R. hochdosiert mit 8g/die bis zur Geburt. Durch die orale Einnahme und die hohe Dosierung wird auf eine Mitbehandlung des Fetus abgezielt (101). Eine vollständige Eliminierung des Virus kann jedoch durch diese antivirale Therapie nicht erfolgen. So konnte eine französische Studie durch eine gute plazentare Übertragung von Valaciclovir eine ausreichende Medikamentenkonzentration ohne Akkumulation im Fruchtwasser, sowie eine gute therapeutische Konzentration im maternalen und fetalen Blut nachweisen (101). Laut Leurez-Ville et al. ist Valaciclovir bei schwangeren Frauen gut verträglich und Nebenwirkungen werden selten beobachtet (102).

2. Zielsetzung

Obwohl - wie bereits erwähnt - das CMV-Virus der häufigste Erreger viraler kongenitaler Infektionen ist und schwerwiegende Folgen auf die Gesundheit des Fetus bei einer vertikalen Infektion haben kann, stellt die CMV-Diagnostik in Deutschland noch immer eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) dar. Ziel dieser retrospektiven Studie ist die Evaluation der Häufigkeit der Durchführung einer CMV-Diagnostik in der Schwangerschaft als IGeL-Leistung in Deutschland mittels Untersuchung dieser Fragestellung anhand einer Auswertung der sich in unserer Klinik vorstellenden schwangeren Frauen.

3. Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Datenanalyse, die in der Klinik St. Hedwig, (Perinatalzentrum Level 1), Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg, Lehrstuhl für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schwerpunkt Geburtshilfe, durchgeführt wurde.

Insgesamt wurden 1000 schwangere Patientinnen im Alter von 17 bis 45 Jahre, die sich in unserer Klinik im Zeitraum vom 24.06.2021-06.08.2022 vorstellten, beziehungsweise behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen. Es wurde registriert, ob während der Schwangerschaft ein CMV-Test durchgeführt wurde und wenn Ja, wie sich die Ergebnisse darstellten.

Die Daten wurden aus den Mutterpässen und Krankenakten der Patientinnen entnommen. Diese schwangeren Frauen wurden in unserer Klinik betreut und entbunden. Die Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in der Klinik St. Hedwig führt über jede Patientin eine elektronische und eine Papier - Patientenakte. Für die Recherche und Auswertung der elektronischen Akte wurden das Unternehmenssoftware SAP® und die medizinische Bild- und Befunddokumentationssoftware Viewpoint 6 (Generic Electric Company, Boston, USA) herangezogen. In den Patientenakten sind alle zusätzlichen relevanten Dokumente hinterlegt.

Folgende Daten und klinische Parameter der eingeschlossenen Patientinnen wurden aus den Mutterpässen und Patientenakten erhoben und statistisch ausgewertet:

- Geburtsdatum
- Alter
- Gravida-/Para-Status
- CMV-Status
- Entbindungstermin
- Entbindungsdatum
- Entbindungsmodus
- Schwangerschaftswoche bei der Entbindung
- Geschlecht des Neugeborenen

Die erhobenen Daten wurden anonymisiert und in einer Microsoft Excel® Tabelle gespeichert (Microsoft Cooperation, 2022, Microsoft Excel® for Mac, Version 16.67). Im Anschluss erfolgte eine statistische Auswertung der Daten in GraphPad PRISM Version 9.5.0® (MacOS, GraphPad Software, San Diego, California USA).

4. Ergebnisse

4.1. Demographische Daten

Es wurden insgesamt 1000 schwangere Patientinnen im Alter von 17 bis 45 Jahre mit einem mittleren Alter von 32,29 Jahren (SD=4,76) in unserer Studie eingeschlossen. Bei 23 Fällen handelte es sich um Geminigraviditäten. Alle Neugeborenen waren Lebendgeburten, 488 davon weiblichen und 535 männlichen Geschlechts. Bezüglich des Geburtsmodus haben 599 der schwangeren Frauen spontan geboren, 131 mittels primärer und 187 mittels sekundärer Sectio; 82 der schwangeren Frauen wurden vaginal-operativ entbunden. Bei einer Zwillings-Geburt folgte nach Spontanpartus des ersten Geminus aufgrund von verstärkter, kreislaufrelevanter Blutung direkt postpartal nach der Geburt von Geminus I und bei V.a. Plazentalösung die sekundäre Sectio (Notsectio) des zweiten Geminus (Abbildung 8).

Entbindungsmodus

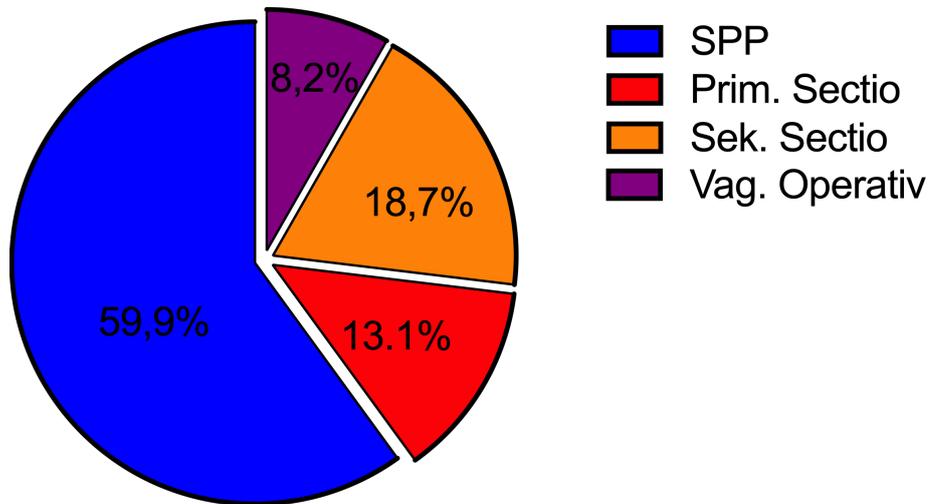


Abbildung 8: Demographische Daten: Entbindungsmodus; Spp-Spontanpartus, Prim. Sectio-primäre Sectio caesaria, Sek. Sectio-sekundäre Sectio caesaria, Vag. Operativ-Vaginal Operative Entbindung

4.2. CMV-Testung und Immunitätsstatus

Es wurde untersucht, wie viele Patientinnen eine CMV-Testung in der Schwangerschaft als IGeL-Leistung erhalten hatten. Die Mehrheit der untersuchten Patientinnen, nämlich 597 (59,7%), war nicht auf eine CMV-Infektion in der Schwangerschaft getestet worden. Bei 403 (40,3%) Frauen war ein CMV-Test im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge durchgeführt worden (Abbildung 9). Davon wiesen 143 der schwangeren Frauen (35,5 %) eine Immunität auf, 257 (63,8%) zeigten keine Immunität und bei drei Patientinnen (0,75%) lag eine aktive Infektion vor (Abbildung 10).

CMV Testung

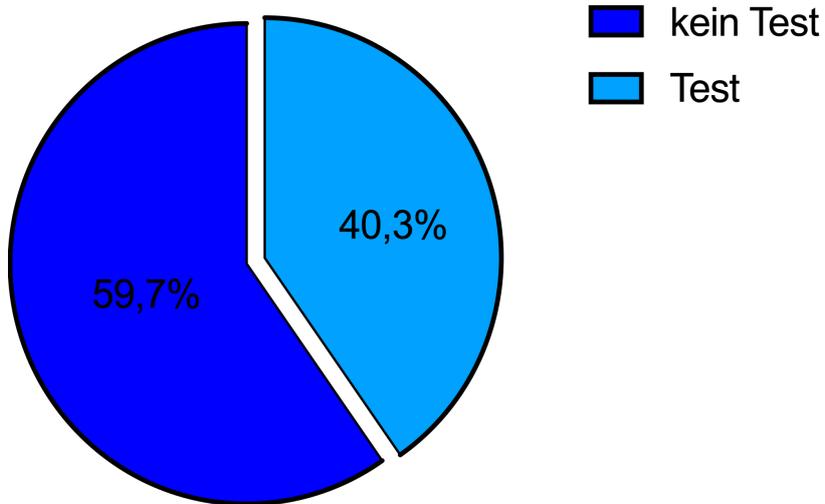


Abbildung 9: CMV-Testung in der Schwangerschaft

Immunitätsstatus

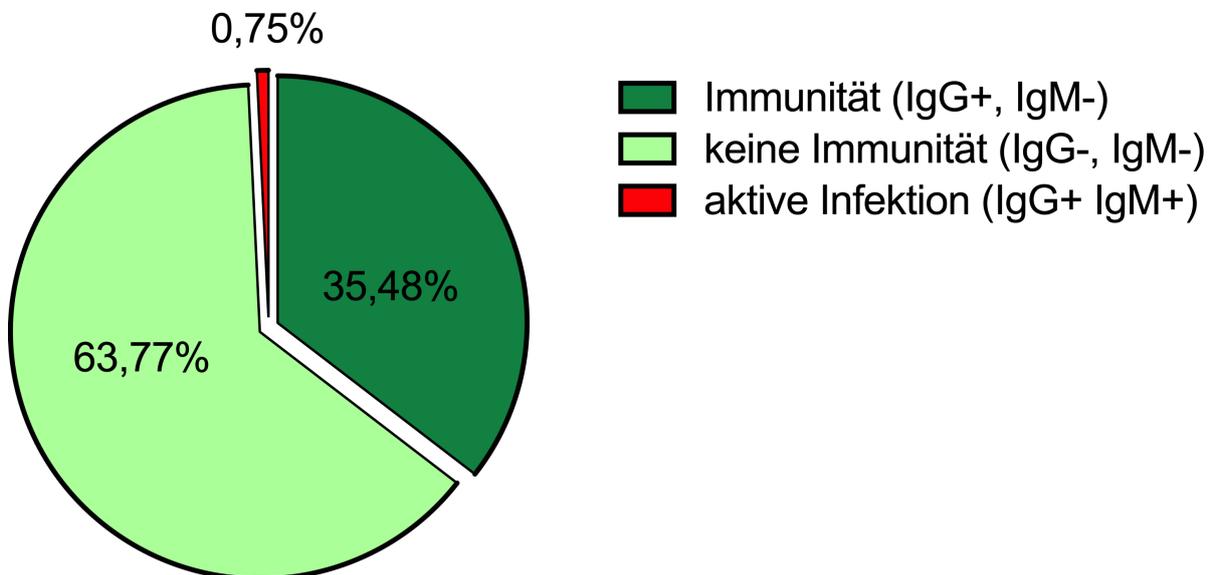


Abbildung 9: CMV- Immunitätsstatus

Unter den getesteten Patientinnen, war bei 15 der Test in einer vorherigen Schwangerschaft durchgeführt worden (Abbildung 11). In dieser Subgruppe handelte es sich bei 13 Frauen um Zweitgebärende, eine Patientin war Drittgebärende; der CMV-Test war bei ihr in der zweiten Schwangerschaft durchgeführt worden. Eine Patientin war Viert-Para; sie hatte den CMV-Test ebenso in der zweiten Schwangerschaft erhalten. Unter den 15 Patientinnen, wiesen 11 eine Immunität gegen CMV auf, während vier nicht immun waren. Das mittlere Alter dieser Patientengruppe betrug 32,4 Jahre.

Zeitpunkt der Testung

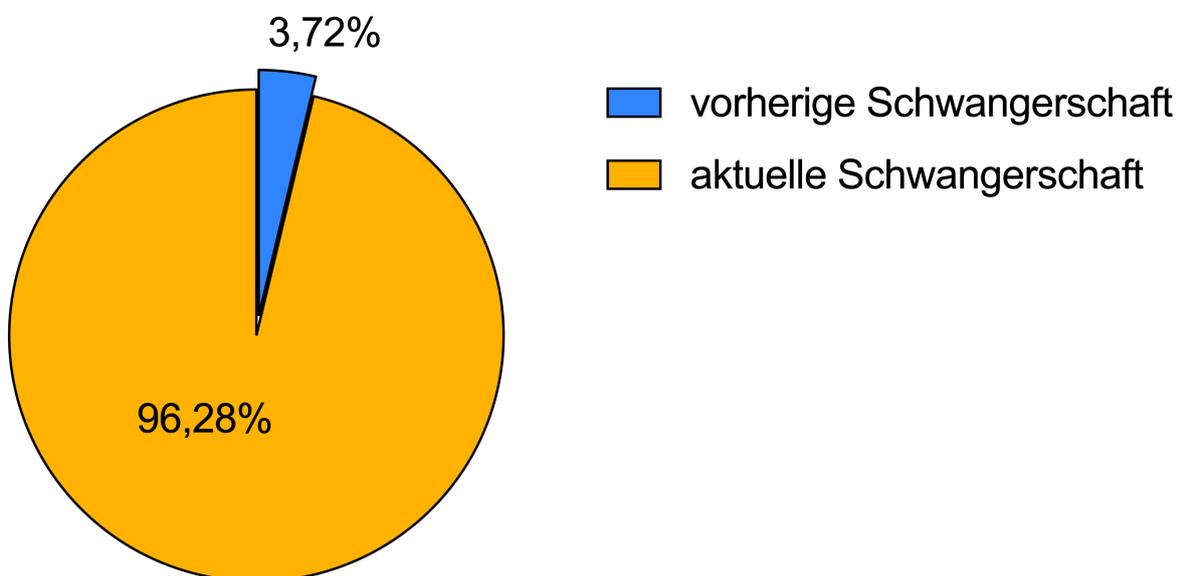


Abbildung 10: Zeitpunkt der CMV-Testung

4.3. Frühgeburtslichkeit

In unserem Datensatz wurden 108 (10,8%) Frühgeburten erfasst. Die Frühgeburt ist durch die WHO als eine Geburt vor der vollendeten 37. SSW oder weniger als 259 Tage vor dem ersten Tag der letzten Menstruation einer Frau definiert (103). Das mittlere Alter dieser Patientinnen, die eine Frühgeburt aufwiesen, betrug 32,51 Jahre. Bei 70 Frauen (64,8%) wurde kein CMV-Test in der Schwangerschaft durchgeführt, während 38 (35,1%) einen Test erhalten hatten. Von den 38 getesteten Frauen, zeigten 31 keine Immunität und 7 wiesen eine Immunität auf.

In der Subgruppe der Patientinnen mit Frühgeburt wurde untersucht, ob der Immunitätsstatus bezüglich einer CMV-Infektion eine relevante Rolle spielen könnte. Dafür wurde der „Fisher’s exact test“ angewandt (Tabelle 2). Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den oben genannten Subgruppen festgestellt werden: Mehr Frauen ohne Immunität hatten eine Frühgeburt im Vergleich zu denen mit Immunität (p=0,02, OR= 0,375).

Tabelle 2: Frühgeburtlichkeit bezogen auf Immunitätsstatus

Test	Fisher's exact test		
P value	0,0204		
P value summary	*		
One- or two-sided	Two-sided		
	Value	95% CI	
Odds ratio	0,3752	0.1541 to 0.8648	
Reciprocal of odds ratio	2,665	1.156 to 6.490	
	Frühgeburt	Keine Frühgeburt	Total
Immunität	7	136	143
Keine Immunität	31	226	257
Total	38	362	400
	Frühgeburt	Keine Frühgeburt	
Immunität	4.90%	95.10%	
Keine Immunität	12.06%	87.94%	
Percentage of column			
total	Frühgeburt	Keine Frühgeburt	
Immunität	18.42%	37.57%	
Keine Immunität	81.58%	62.43%	

Wenn man den Paritätsstatus dieser Subgruppe betrachtet, ist Folgendes festzuhalten: Von insgesamt 70 Frauen ohne CMV-Test, waren 42 Erst-, 22 Zweit- und sechs Dritt-Paras. Des Weiteren gebaren vier der sieben Teilnehmerinnen mit Immunität ihr erstes Kind, zwei davon ihr zweites und eine schwangere Frau war sogar Acht-Para. Bei 22 der 31 Patientinnen ohne Immunität handelte es sich um Erst-, bei drei um Zweit- und bei sechs um Dritt-Gebärende.

4.4. Gestationsalter bei der Geburt

Um Unterschiede im Gestationsalter bei Entbindung zwischen den Patientinnen mit Immunität, ohne Immunität und aktive Infektion zu untersuchen, wurde der „One-Way-ANOVA“ Test

(Analysis of Variance) angewandt. Die Schwangerschaftswoche bei Geburt diente als unabhängige Variabel. Dies zeigte keinen signifikanten Unterschied in den zu vergleichenden Gruppen ($F= 2,27, p=0.01$) (Abbildung12).

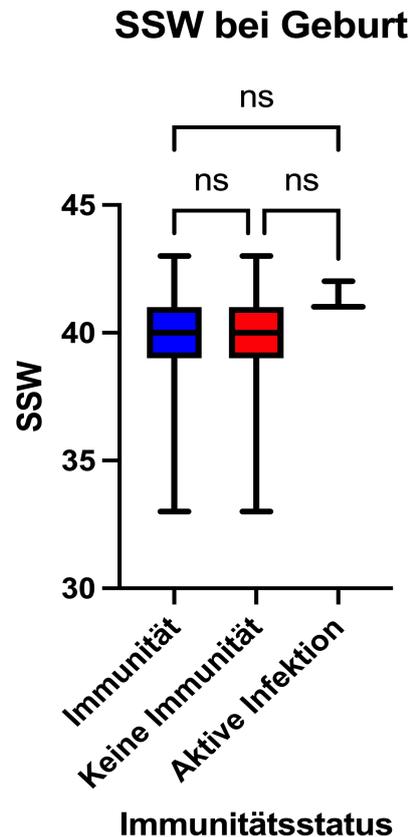


Abbildung 11: Schwangerschaftswoche (SSW) bei Geburt

4.5. CMV-Testung in Bezug auf das Alter und den Immunitätsstatus

Zur Evaluierung des mittleren Alters („Mean“) der verschiedenen Patientengruppen wurde erneut der "One-Way-ANOVA“ - Test (Analysis of Variance) angewandt. Die statistische Analyse zeigte einen signifikanten Unterschied des mittleren Alters zwischen den Patientinnen, die den Test erhalten hatten und jenen, bei denen kein Test durchgeführt worden war ($p < 0,0046$): Die getesteten Patientinnen waren im Durchschnitt älter als die nicht getesteten Frauen (Mittelwert: 32,94 vs. 31,85 Jahre) (Tabelle 3,4), (Abbildung 13).

Im Vergleich des Immunstatus der drei Subgruppen der getesteten Frauen (Immunität vs. keine Immunität vs. aktive Infektion), ergibt sich kein signifikanter Unterschied (32,35 vs. 33,26 vs. 33,84 Jahre).

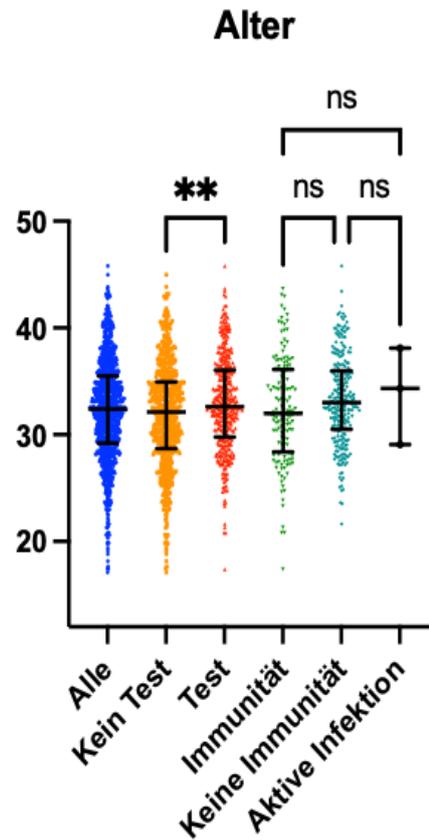


Abbildung 12: Altersbezogene CMV-Testung und Immunitätsstatus (** $p < 0.0046$)

Tabelle 3: Deskriptive Statistik bezüglich des Patientenalters

	Alle	Kein Test	Test	Immunität	Keine Immunität	Aktive Infektion
Number of values	1000	597	403	143	257	3
Minimum	17,11	17,11	17,39	17,39	21,65	29,08
Maximum	45,80	44,97	45,80	43,69	45,80	38,11
Range	28,69	27,86	28,41	26,30	24,15	9,030
Mean	32,29	31,85	32,94	32,35	33,26	33,84
Std. Deviation	4,761	4,899	4,476	4,968	4,160	4,535
Std. Error of Mean	0,1506	0,2005	0,2230	0,4155	0,2595	2,618
Lower 95% CI of mean	32,00	31,46	32,50	31,53	32,75	22,57
Upper 95% CI of mean	32,59	32,25	33,38	33,17	33,77	45,11

Tabelle 4: One-Way ANOVA Test zeigte einen signifikanten Unterschied des mittleren Alters zwischen den Patientinnen, die einen CMV- Test erhalten hatten und jenen, bei denen kein Test durchgeführt worden war, ($p < 0,0046$)

	Mean Diff.	95.00% CI of diff.	Summary	Adjusted P Value
Kein Test vs. Test	-1,088	-1.952 to -0.2234	**	0,0046
Immunität vs. Keine Immunität	-0,913	-2.312 to 0.4859	ns	0,4264
Immunität vs. Aktive Infektion	-1,493	-9.315 to 6.330	ns	0,9943
Keine Immunität vs. Aktive Infektion	-0,5797	-8.366 to 7.207	ns	>0.9999

4.6. Paritätsbezogene CMV-Testung

Bezüglich des Paritätsstatus der verschiedenen Patientengruppen wurden insgesamt 518 Erst-Paras und 347 Zweit-Paras in die Studie eingeschlossen. Bei den restlichen Frauen handelte es sich um III.- bzw. eine VIII.-Paras.

Erstgebärende, bei denen kein CMV-Test durchgeführt worden war, stellten 321 von 597 Frauen, dar, 190 Zweit- und 86 Dritt- bis Acht-Gebärende. 196 von 403 Patientinnen mit einem CMV-Test waren I.-, 157 II.- und 50 III. und Mehr-Gebärende.

Unter den 143 Teilnehmerinnen mit Immunität, waren 71 I.-Paras, 52 II.-Paras und 20 \geq III.-Paras. Keine Immunität wiesen 257 Patientinnen auf; davon waren 124 I.-Paras, 103 II.-Paras und 30 \geq III.-Paras. In der Subgruppe mit aktiver Infektion gab es insgesamt drei Patientinnen, davon eine I.-Para und zwei II.-Paras (Abbildung 14).

CMV-Testung Paritätsbezogen

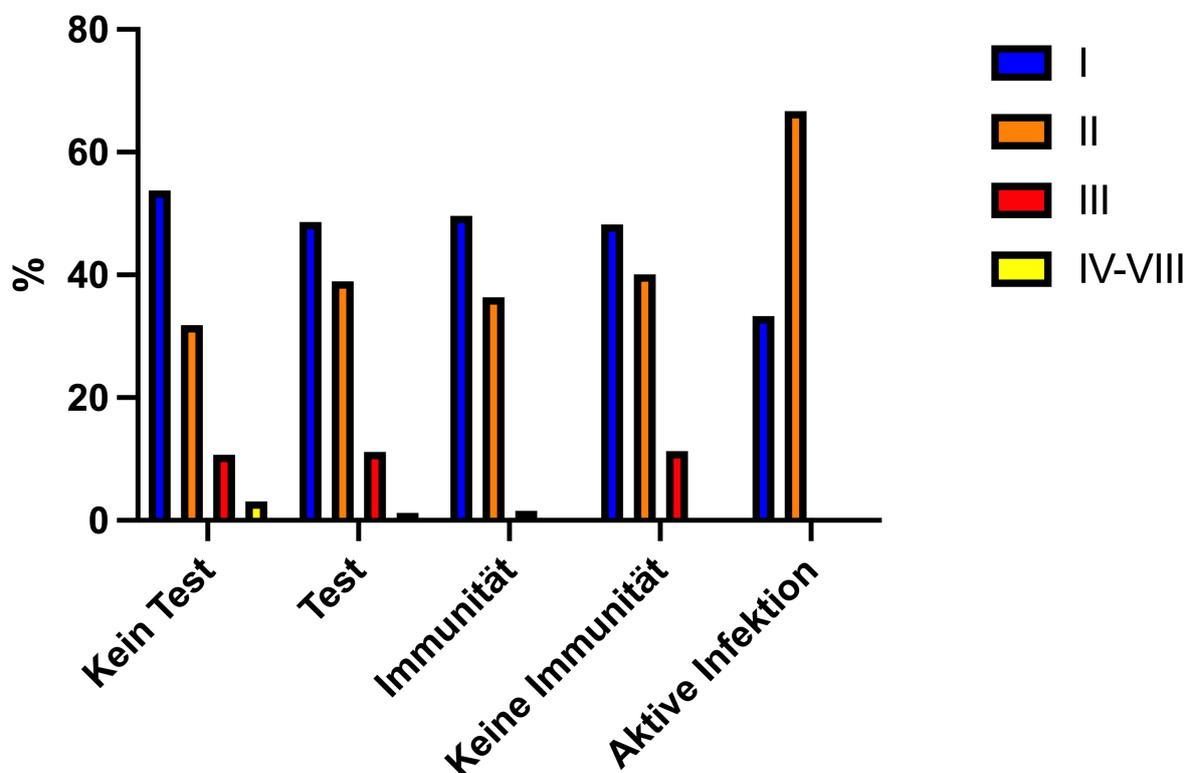


Abbildung 13: Paritätsbezogene CMV-Testung

4.7. Aktive Infektionen

Von den 1000 schwangeren Frauen, deren CMV-Status evaluiert worden war, hatten drei eine aktive Infektion (Tabelle 5)

Patientin A stellte eine 29-jährige II.-Para mit einer am ehesten perikonzeptionell erworbenen Infektion dar. Die erste Vorstellung in unserer Klinik fand in der 12. SSW statt. Es erfolgte die Gabe von CMV-Hyperimmunglobulinen alle 2 Wochen mit der ersten Gabe in der 14. und der letzten in der 20. SSW. Eine Amniozentese wurde anschließend in der 21. SSW durchgeführt. Es konnte keine vertikale Transmission des CM-Virus ins Fruchtwasser nachgewiesen werden. Die Feindiagnostik zeigte sich ebenfalls unauffällig. Die Patientin gebar ihr männliches Neugeborenes spontan in der 42. SSW. Die CMV-Diagnostik zeigte sich beim Neugeborenen negativ.

Bei Patientin B handelte es sich um eine 38-jährige I.-Para mit einer am ehesten im 1. Trimenon stattgehabten CMV-Infektion. Sie stellte sich in unserer Pränatalsprechstunde in der 11. SSW vor. Die Hyperimmunglobulingabe erfolgte daraufhin ebenfalls alle 2 Wochen von der 11. bis zur 19. SSW. Eine Amniozentese wurde angeboten aber von der Patientin abgelehnt. Die Feindiagnostik stellte sich als unauffällig dar. Die Patientin wurde in der 42. SSW von einem männlichen Neugeborenen per Vakuumentextraction entbunden. Die CMV-Diagnostik beim Neugeborenen zeigte sich ebenfalls postpartal unauffällig.

Patientin C war eine 34-jährige II.-Para mit V.a. eine perikonzeptionelle Infektion. Die erste Vorstellung in unserer Pränatalsprechstunde fand in der 11. SSW statt. Die Anti-CMV-Hyperimmunglobulingabe wurde in der 11. SSW begonnen und erfolgte wie bei den anderen Patientinnen alle 2 Wochen bis zur 21. SSW. Eine Amniozentese wurde ebenfalls angeboten, jedoch von der Patientin nicht gewünscht. Die Feindiagnostik zeigte sich unauffällig. In der 41. SSW gebar die Patientin spontan ein männliches Neugeborenes. Die CMV-Diagnostik war auch bei diesem Kind postpartal negativ.

Bei allen Patientinnen erfolgte die CMV-HIG-Gabe in einer Dosierung von 200 IU/kg KG i.v.

Tabelle 5: Aktive CMV-Infektion

Alter (J)	29	38	34
G/P	II/II	II/I	II/II
CMV-Infektion	perikonzeptionelle Infektion	Infektion im 1. Trimenon	perikonzeptionelle Infektion
CMV-HIG (14-tägig)	Ja (1. Gabe 13+5 SSW)	Ja (1. Gabe 10+6 SSW)	Ja (1. Gabe 10+5 SSW)
Feindiagnostik	Ja, unauffällig	Ja, unauffällig	Ja unauffällig
Amniozentese	Ja, 20+2 SSW -> kein Nachweis von CMV in Fruchtwasser	Nicht gewünscht	Nicht gewünscht
Geburt	Spontanpartus, 41+4 SSW	Vakuumentextraction, 40+0 SSW	Spontanpartus, 40+3 SSW
Neugeborene, CMV-DNA	negativ	negativ	negativ

4.7.1. Sonderfall einer unerkannten CMV-Infektion und -Transmission in der Schwangerschaft

Bei den Teilnehmerinnen gab es einen Sonderfall einer unerkannten CMV-Infektion und -Transmission in der Schwangerschaft. Es handelte sich um eine 21-jährige I.-Para bei der, kein CMV-Test in der Schwangerschaft durchgeführt worden war. Die Patientin wurde uns in der 33. SSW vom niedergelassenen Frauenarzt bei pathologischem CTG und abnehmenden Kindsbewegungen zugewiesen. Bei der Aufnahme zeigten sich in der Ultraschalldiagnostik auffällige Dopplerindices: Eine erhöhte Vmax der A. cerebri media (1,5 MoM), eine CPR < 1, sowie phasenweise ein Reverse-Flow im Ductus venosus. Zudem wies der Fet eine fetale Wachstumsretardierung mit Schätzwert unter der 1. Perzentile, einen Hydrops fetalis, eine Kardiomegalie sowie zerebelläre Verkalkungen auf. Nach Lungenreifeinduktion wurde eine

sekundäre Sectio bei silentem CTG indiziert und durchgeführt. Die konnatale CMV-Infektion, sowie die präpartal diagnostizierten sonographischen Befunde bestätigten sich beim Neugeborenen: Er wies einen Hydrops fetalis mit Perikard- und Pleuraergüssen, eine transfusionspflichtige Anämie, eine Thrombozytopenie, ein Atemnotsyndrom, einen Icterus praecox et gravis neonatorum, Apnoe-Bradykardie-Syndrom, eine Hypoglykämie, einen Truncus bicaroticus, ein persistierendes Foramen ovale, eine AORCA und eine Retinopathia praematurorum beidseits auf. Es wurde eine Therapie mit Ganciclovir begonnen. Bei konsekutiver schwerer Neutropenie des Säuglings musste die Ganciclovir - Therapie zunächst unterbrochen, konnte jedoch im Verlauf mit Valganciclovir oral bei rückläufiger Neutropenie fortgeführt werden. Das postnatal durchgeführte Hörscreening zeigte sich bei dem Säugling beidseits auffällig, sodass das Kind an der pädaudiologischen Abteilung des HNO-Lehrstuhls am Universitätsklinikum Regensburg angebunden wurde.

5. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Häufigkeit der CMV-Testung in der Schwangerschaft als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) evaluiert. Dazu wurden in unserer Untersuchung die Daten von insgesamt 1000 schwangeren Frauen, die im Zeitraum von 24.06.2021 bis 06.08.2022 am Klinikum St. Hedwig, Regensburg betreut und entbunden worden waren, retrospektiv ausgewertet. Dabei handelt es sich um eine retrospektive Studie, deren Ergebnisse aufgrund der anzahlmäßig sehr umfangreichen Patientinnenanzahl (n=1000) als repräsentativ und relevant angesehen werden können.

Die Studien - Ergebnisse zeigten, dass bei der Mehrheit der schwangeren Frauen im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge kein CMV-Test durchgeführt worden war (59,7%). Der Großteil der Patientinnen, die einen CMV-Test erhielten, hatte keine Immunität gezeigt (63,8%). Trotzdem entpuppte sich die Prävalenz einer aktiven Infektion mit 0,75%. eher als gering.

Die Datenlage zur Seroprävalenz von CMV ist sehr heterogen. In der Literatur wird in Industrieländern bei Erwachsenen eine Prävalenz von 42,3%-68,3% beschrieben (31). Manche Autoren fanden bei schwangeren Frauen eine Seroprävalenz von circa 40-50%, es wird aber auch von deutlich regionalen Unterschieden berichtet (27). Leider finden sich zur Seroprävalenz von CMV bei schwangeren Frauen in Deutschland in der Literatur nur sehr rare Daten und begrenzte Angaben. Enders et al. beschrieb eine Seroprävalenz bei schwangeren Frauen von 42.3% (104). In unserer Studie lag diese im Vergleich dazu bei 36,2%.

Die cCMV-Infektion stellt die häufigste virale, kongenitale Infektion dar (1). Eine vertikale Transmission, die zu einer kongenitalen CMV-Infektion führt, kann die Gesundheit der betroffenen Neugeborenen vehement und langfristig beeinflussen (5). Die wissenschaftlichen Daten bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer vertikalen Transmission bei einer primären und einer nicht-primären Infektion sind widersprüchlich. Die meisten Autoren berichten über ein höheres vertikales Transmissionsrisiko im Rahmen einer primären Infektion der Mutter im Vergleich zu einer nicht-primären Infektion. Die Transmissionsrate variiert international in verschiedenen Regionen der Erde enorm (94, 105-108). Die Prävalenz von cCMV bei Geburt steigt paradoxerweise mit steigender maternaler CMV-Prävalenz. Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei hoher Seroprävalenz in der Bevölkerung das Risiko einer CMV-Reaktivierung oder Reinfektion höher ist und dieses Risiko den protektiven Effekt von

maternalen Immunität in Hinblick auf eine transplazentare Transmission (5, 35, 109) übersteigt. So beträgt zum Beispiel die cCMV-Prävalenz bei der Geburt in Ländern wie Brasilien 1,1%, wobei die dortige Seroprävalenz bei ca. 96% liegt. Ähnlich hohe Prävalenzraten von kongenitalem CMV findet man auch in Afrika (0,9-1,4%) (110, 111), Chile (1,8%) (112), China (1,8%) (113) und Indien (2,1%) (114), wo die Seroprävalenz von CMV knapp 100% beträgt. Im Gegensatz dazu schwankt sie in Europa und in den USA zwischen 0,18% bis 0,48%. In diesen Regionen der Welt ist auch die CMV-Seroprävalenz mit ca. 30-40% deutlich niedriger (115).

Die Hygienemaßnahmen - insbesondere bei schwangeren Frauen mit hoher beruflicher oder familiärer CMV-Exposition - sind der wichtigste Bestandteil der Primärprävention einer cCMV-Infektion. Mehrere Studien haben gezeigt, dass durch Beratung der Schwangeren bezüglich der hohen Relevanz der cCMV-Infektion und der möglichen Hygienemaßnahmen v.a. bei Feststellung der Schwangerschaft im ersten Trimenon, das Infektionsrisiko deutlich minimiert werden kann und dies so immens zur Prävention einer Infektion beiträgt (55, 116, 117). Bei unserem Patientenkollektiv ist unklar, ob es durch den behandelnden niedergelassenen Frauenarzt bezüglich der Primärpräventionsmaßnahmen informiert wurde. Die Studie fand allerdings während der COVID-19-Pandemie statt, sodass davon ausgegangen werden kann, dass in dieser Zeit die Gesamtbevölkerung, inklusive unserer schwangeren Studienteilnehmerinnen, über die AHA-Regeln (Abstand halten, Hygiene, Alltagsmaske) ausgiebig aufgeklärt waren und diese auch beachtet haben. Dies könnte unsere Ergebnisse zur Seroprävalenz beeinflusst haben und die niedrigeren Werte zur CMV-Seroprävalenz (36,2%) im Vergleich zu den Literaturdaten bei schwangeren Frauen in Deutschland erklären.

Bei Patientinnen, bei denen in der Schwangerschaft eine CMV-Infektion nachgewiesen wird, haben Sekundärpräventionsmaßnahmen mit dem Ziel das materno-fetale Transmissionsrisiko zu reduzieren eine hohe Relevanz. Zu diesen Maßnahmen gehört auch die CMV-Hyperimmunglobulingabe. Die vorhandene Datenlage dazu ist kontrovers, allerdings bestätigen und unterstreichen die neuesten Untersuchungen deren Effektivität. Laut Revello et al., konnte das Transmissionsrisiko durch die intravenöse Gabe von Immunglobulinen nicht reduziert werden (30% HIG-Gruppe vs. 44% Kontrollgruppe; $p = 0,13$) (90). Diese Studie wurde von den meisten Autoren aufgrund vieler Schwachstellen bei der Durchführung als sehr kritisch betrachtet: Es wurden bei der Untersuchung auch Patientinnen mit einer CMV-Infektion im zweiten Trimenon eingeschlossen. Der Zeitraum zwischen Diagnose und der

ersten HIG-Gabe war somit weit zurückliegend, nämlich teils über 5 Wochen und die HIG-Verabreichung erfolgte nur einmal monatlich mit einer HWZ von HIG von 11 Tagen und in einer zu geringen Dosis von 100 IE/kg KG (11).

In der Studie von Kagan et al. konnte im Gegensatz dazu gezeigt werden, dass das Risiko einer materno-fetalen Transmission durch die CMV-Hyperimmunglobulingabe signifikant reduziert werden kann (7,5% vs. 35,2%; $p < 0,0001$). In dieser Arbeit erfolgte eine strenge Patientenselektion, indem die schwangeren Patientinnen, die eingeschlossen wurden und die CMV-Hyperimmunglobulin i.v. erhalten hatten, bestimmte Kriterien erfüllen mussten. Dazu gehörten lediglich Patientinnen ≤ 14 . SSW, bei denen eine frische Primärinfektion mit einem hohen IgM-Index, einem niedrigen IgG-Level, einer niedrigen IgG-Avidität und keiner gB2-Reaktivität diagnostiziert worden war. Die HIG-Gabe erfolgte alle 2 Wochen bis der 20. SSW in einer Dosis von 200 IE/kg KG (96).

Bei drei schwangeren Patientinnen konnte in unserer Arbeit eine aktive Infektion nachgewiesen werden. Die HIG-Gabe erfolgte nach ausführlicher Aufklärung der Patientinnen über den "Off-Label-Use" alle 2 Wochen vor oder spätestens in der 14. SSW in einer Dosierung von 200 IU/kg KG i.v. Alle drei Neugeborenen wurden postpartal auf CMV getestet, keine CMV-Infektion konnte bei ihnen nachgewiesen werden. Allerdings ist anzumerken, dass die begrenzte Patientenzahl von drei schwangeren Betroffenen mit aktiver CMV-Infektion in unserer Studie zu niedrig ist, um aussagekräftige Rückschlüsse auf und Aussagen zur Wirksamkeit der CMV-HIG-Therapie treffen zu können.

Zur Tertiärprävention bei nachgewiesener vertikaler Transmission gehört die antenatale antivirale Therapie der betroffenen schwangeren Patientin mit 8g Valaciclovir/Tag durchgehend bis zum Ende der Schwangerschaft, mit dem Ziel das Outcome des betroffenen Fetus zu verbessern. Leruez-Ville et al. konnten gute therapeutische Erfolge der antenatalen Valaciclovir-Gabe in ihrer Arbeit zeigen (102). Keine unserer schwangeren Patientinnen dieser Studie wurde mit Valaciclovir behandelt. Bei einer Patientin mit einer aktiven CMV-Infektion wurde eine Amniozentese durchgeführt. Diese erfolgte in der 21. SSW und es konnte kein CMV im Fruchtwasser nachgewiesen werden, sodass die antivirale Therapie mit Valaciclovir nicht indiziert war.

Den Aspekt der Frühgeburtslichkeit betreffend wurden 108 (10,8 %) von 1000 schwangeren Patientinnen vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche entbunden. Die Mehrheit dieser

schwangeren Frauen hatten keinen CMV-Test in der Schwangerschaft erhalten (64,8%), während die Minderheit (35,1%) getestet worden war. Davon zeigten 31 schwangere Patientinnen keine Immunität (12,07%).

Bei Betrachtung des Gesamtpatientenkollektivs (n=1000) konnte kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf das Gestationsalter bei Entbindung zwischen Frauen mit und ohne Immunität festgestellt werden (F= 2,27, p=0.01). Frühgeburtlichkeit wiesen 12% der Patientinnen ohne Immunität (n=257) und 4,9% mit Immunität (n=143) auf. Demzufolge gab es in der Frühgeburtengruppe signifikant mehr Patientinnen ohne Immunität (n=31) als Patientinnen mit Immunität (n=7) (p=0,02, OR= 0,375). Die meisten Patientinnen in der Frühgeburtengruppe (n=70, 64,8%) hatten keinen CMV-Test erhalten.

Eine mögliche Erklärung dieser Ergebnisse ist, dass Patientinnen ohne Immunität anfälliger für eine frische, primäre CMV-Infektion sind. CMV kann die Plazentaentwicklung und -funktion durch verschiedene immunologische Prozesse beeinflussen und das Risiko für IUGR, Frühgeburtlichkeit und Totgeburt erhöhen. Patientinnen ohne Immunität infizieren sich leichter und häufiger mit CMV (118), sodass bei ihnen ein erhöhtes vertikales Transmissionsrisiko besteht, welches konsekutiv zu einer Frühgeburt führen könnte. Darüber hinaus ist das Frühgeburtlichkeitsrisiko bei Patientinnen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status erhöht (119, 120). Diese können sich eventuell keinen CMV-Test leisten oder sind über die Hygienemaßnahmen zur Prävention einer CMV-Primärinfektion bzw. -Reinfektion oder -Reaktivierung weniger informiert. Somit ist das CMV-Ansteckungsrisiko höher. Die weitreichende Bedeutung dieser Ergebnisse ist jedoch insgesamt noch unklar und sollte weiter eruiert und untersucht werden.

Bei Betrachtung der Ergebnisse zur altersbezogenen CMV-Testung der untersuchten schwangeren Frauen, zeigte sich in unserer Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen, bei denen ein CMV-Test durchgeführt worden war und bei jenen die keinen Test erhalten hatten. So stellten sich schwangere Frauen mit einem CMV-Test mit einem mittleren Alter von 32,94 Jahren als etwas älter als jene ohne Test heraus. In dem Fall kann man annehmen, dass die älteren Patientinnen finanziell besser konstituiert und in der Lage waren, sich den CMV-Test leisten zu können. Weiterhin ist mit zunehmendem Alter der Schwangeren die Wahrscheinlichkeit, dass die Schwangerschaft geplant war, größer und dass in diesem Fall mehr individuelle Gesundheitsleistungen in Anspruch genommen werden.

Zusätzlich haben die älteren Patientinnen möglicherweise bereits Kleinkinder, die ein CMV-Reservoir darstellen. Dementsprechend erfolgte ein CMV-Test bei diesen Patientinnen mit erhöhtem CMV-Expositionsrisiko im Rahmen der Primärprävention.

Die Patientengruppe mit einem CMV-Test wurde in drei Untergruppen eingeteilt, in die schwangeren Frauen, die eine Immunität aufwiesen, jene mit keiner Immunität und die dritte Gruppe mit einer aktiven Infektion. In diesen drei Subgruppen konnte kein relevanter Altersunterschied festgestellt werden.

Obwohl CMV der häufigste Erreger viraler kongenitaler Infektionen ist und die Gesundheit der betroffenen Neugeborenen stark beeinflussen kann, ist die CMV-Diagnostik in der Schwangerschaft in Deutschland z.B. im Gegensatz zu unserem Nachbarland Österreich noch immer kein fester Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien, sondern das Screening auf dem Erreger nach wie vor eine individuelle Gesundheitsleistung. Die gesammelten Daten anderer europäischer Länder, wie z.B. Italien, Österreich, Griechenland, Belgien, manche Regionen Frankreichs, in denen der CMV-Test zum Routinescreening gehört, haben dazu beigetragen, die Pathophysiologie von cCMV, die CMV-Diagnostik und die Bedeutung von Hygiene als Primärpräventionsmaßnahme besser zu erforschen und letztendlich zu verstehen (121-124).

Bis heute steht trotz ausgiebiger Forschung weder ein Impfstoff noch eine zugelassene Therapie zur Verfügung. Die HIG-Gabe, sowie die antivirale Therapie zeigen im „Off-Label-Use“ jedoch gute präventive und therapeutische Erfolge, sodass die Frühdiagnostik und Hygienemaßnahmen die wichtigsten Mittel zur Prävention einer Serokonversion der Mutter und damit einer etwaigen vertikalen Infektion des Feten darstellen.

6. Zusammenfassung

Das Cytomegalievirus (CMV) ist weltweit verbreitet und gehört zur Familie der humanen Herpesviridae. Die kongenitale CMV-Infektion stellt international die häufigste virale Infektion des Neugeborenen dar und kann durch die vertikale Transmission der Infektion von der Mutter auf den Feten schwerwiegende Folgen für die Gesundheit des Kindes haben.

Ziel unserer Studie war die Evaluation der Häufigkeit der Durchführung einer CMV-Diagnostik in der Schwangerschaft der sich in unserer Klinik St. Hedwig, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg, Lehrstuhl für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universität Regensburg, Schwerpunkt Geburtshilfe, vorstellenden schwangeren Frauen. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden retrospektiv 1000 schwangere Patientinnen eingeschlossen. Es wurde untersucht, ob in der Schwangerschaft ein CMV-Test durchgeführt wurde, und wenn Ja, wie sich die Ergebnisse darstellten.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass bei den meisten schwangeren Frauen (59,7%) kein CMV-Test in der Schwangerschaft durchgeführt worden war. Dagegen bestand mit 40,3% eine breite Inanspruchnahme der CMV-Testung, obwohl diese in Deutschland eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) darstellt.

Insgesamt konnte unter den getesteten schwangeren Frauen eine Seroprävalenz von 35,5% gezeigt werden.

Es wurden insgesamt 10,8% (n=108) Frühgeburten erfasst. Davon erhielt die Mehrheit mit 65,8% keinen CMV-Test. Unter den getesteten Frauen in der Frühgeburtlichkeitsgruppe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, sprich mehr Frauen ohne Immunität erlitten eine Frühgeburt (12,06%) als Frauen mit Immunität (4,90%). Beim Analysieren des Gestationsalters bei Entbindung in unserem Gesamtkollektiv konnte kein signifikanter Unterschied in den verschiedenen Gruppen gezeigt werden.

Bei der Evaluation des mittleren Alters unserer Patientinnen zeigte sich, dass die Frauen mit CMV-Test etwas älter als jene ohne CMV-Test (Mittelwert: 32,94 vs. 31,85 Jahre) waren.

Aktive maternale Infektionen sind eher selten: In unserer Studie zeigte sich diesbezüglich ein Prozentsatz von 0,75% (n=3). Bei allen drei Patientinnen fand die CMV-Infektion in der Frühgravidität bzw. perikonzeptionell statt und alle erhielten CMV-HIG nach Aufklärung im

"Off Label-Use" spätestens bis zur 14. SSW. Anschließend wurde bei den Feten der drei Patientinnen die Feindiagnostik (Organscreening in II. Trimenon) durchgeführt, die sich als unauffällig darstellte. Nur eine Patientin wünschte die Amniozentese, welche ein negatives Ergebnis ergab. Keine dieser Frauen gehörte zur Frühgeburtlichkeitsgruppe und alle drei Neugeborenen waren postpartal CMV negativ.

7. Literaturverzeichnis

1. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Italian Journal of Pediatrics*. 2017;43(1).
2. Kagan KO, Mylonas I, Enders M, Wallwiener D, Friese K, Jahn G, et al. Intrauterine Zytomegalievirusinfektion. *Der Gynäkologe*. 2011;44(8):601-9.
3. Kuessel L, Husslein H, Marschalek J, Brunner J, Ristl R, Popow-Kraupp T, et al. Prediction of Maternal Cytomegalovirus Serostatus in Early Pregnancy: A Retrospective Analysis in Western Europe. *PLOS ONE*. 2015;10(12):e0145470.
4. Lachmann R, Loenenbach A, Waterboer T, Brenner N, Pawlita M, Michel A, et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany. *PLOS ONE*. 2018;13(7):e0200267.
5. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007;17(4):253-76.
6. Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Research*. 2017;109(5):336-46.
7. Seidel V, Hackelöer M, Rancourt RC, Henrich W, Siedentopf J-P. Fetal and maternal outcome after hyperimmunoglobulin administration for prevention of maternal–fetal transmission of cytomegalovirus during pregnancy: retrospective cohort analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020;302(6):1353-9.
8. Demmler-Harrison GJ, Miller JA. Maternal cytomegalovirus immune status and hearing loss outcomes in congenital cytomegalovirus-infected offspring. *PLOS ONE*. 2020;15(10):e0240172.
9. Azam AZ, Vial Y, Fawer CL, Zufferey J, Hohlfeld P. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol*. 2001;97(3):443-8.
10. Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(6):B5-b11.

11. Kagan KO, Sonek J, Hamprecht K. Antenatal treatment options for primary cytomegalovirus infections. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30(6):355-60.
12. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol*. 2011;52(3):244-6.
13. Saldan A, Forner G, Mengoli C, Gussetti N, Palù G, Abate D. Testing for Cytomegalovirus in Pregnancy. *Journal of Clinical Microbiology*. 2017;55(3):693-702.
14. Tanimura K, Yamada H. Potential Biomarkers for Predicting Congenital Cytomegalovirus Infection. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(12):3760.
15. Willame A, Blanchard-Rohner G, Combescure C, Irion O, Posfay-Barbe K, Martinez De Tejada B. Awareness of Cytomegalovirus Infection among Pregnant Women in Geneva, Switzerland: A Cross-sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2015;12(12):15285-97.
16. Schaefer MR, Holttum J, Olson M, Westenberg D, Rubin N, Schleiss MR, et al. Development and Assessment of a Prenatal Cytomegalovirus (CMV) Educational Survey: Implementation and Impact in a Metropolitan University-Based Clinic. *International Journal of Women's Health*. 2020;Volume 12:1205-14.
17. Leung KKY, Hon KL, Yeung A, Leung AKC, Man E. Congenital infections in Hong Kong: an overview of TORCH. *Hong Kong Med J*. 2020;26(2):127-38.
18. Bialas KM, Swamy GK, Permar SR. Perinatal Cytomegalovirus and Varicella Zoster Virus Infections. *Clinics in Perinatology*. 2015;42(1):61-75.
19. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):77-103, viii.
20. Abdel-Fattah SA, Bhat A, Illanes S, Bartha JL, Carrington D. TORCH test for fetal medicine indications: only CMV is necessary in the United Kingdom. *Prenat Diagn*. 2005;25(11):1028-31.

21. Dadwal SS. Herpes Virus Infections Other than Cytomegalovirus in the Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(2):467-84.
22. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectr.* 2016;4(4).
23. Dunn W, Chou C, Li H, Hai R, Patterson D, Stolec V, et al. Functional profiling of a human cytomegalovirus genome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(24):14223-8.
24. B., et al. (2000) "Humanes Cytomegalovirus (HCMV), Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit." 2000(© Springer-Verlag 2000):70:653–659
25. Klein M, Schoppel K, Amvrossiadis N, Mach M. Strain-Specific Neutralization of Human Cytomegalovirus Isolates by Human Sera. *Journal of Virology.* 1999;73(2):878-86.
26. Takao M, Yoshioka N, Hagiya H, Deguchi M, Kagita M, Tsukamoto H, et al. Risk for the occupational infection by cytomegalovirus among health-care workers. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2020;26(7):681-4.
27. Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-Wittkopf M, Friese K. Primary Human Cytomegalovirus (HCMV) Infection in Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(4):45-52.
28. Zanghellini F, Boppana SB, Emery VC, Griffiths PD, Pass RF. Asymptomatic primary cytomegalovirus infection: virologic and immunologic features. *J Infect Dis.* 1999;180(3):702-7.
29. Lee CH, Grey F. Systems Virology and Human Cytomegalovirus: Using High Throughput Approaches to Identify Novel Host-Virus Interactions During Lytic Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:280.
30. Plosa EJ, Esbenschade JC, Fuller MP, Weitkamp JH. Cytomegalovirus infection. *Pediatr Rev.* 2012;33(4):156-63; quiz 63.
31. Zhang S, Hu L, Chen J, Xu B, Zhou Y-H, Hu Y. Cytomegalovirus Seroprevalence in Pregnant Women and Association with Adverse Pregnancy/Neonatal Outcomes in Jiangsu Province, China. *PLoS ONE.* 2014;9(9):e107645.

32. Hoehl S, Berger A, Ciesek S, Rabenau HF. Thirty years of CMV seroprevalence—a longitudinal analysis in a German university hospital. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020;39(6):1095-102.
33. Olsson J, Kok E, Adolfsson R, Lövheim H, Elgh F. Herpes virus seroepidemiology in the adult Swedish population. *Immunity & Ageing*. 2017;14(1).
34. Vilibic-Cavlek T, Kolaric B, Beader N, Vrtar I, Tabain I, Mlinaric-Galinovic G. Seroepidemiology of cytomegalovirus infections in Croatia. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2017;129(3-4):129-35.
35. Antona D, Lepoutre A, Fonteneau L, Baudon C, Halftermeyer-Zhou F, Le Strat Y, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in France in 2010. *Epidemiology and Infection*. 2017;145(7):1471-8.
36. Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of Cytomegalovirus Infection in the United States, 1988-1994. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43(9):1143-51.
37. Hui L, Wood G. Perinatal outcome after maternal primary cytomegalovirus infection in the first trimester: a practical update and counseling aid. *Prenatal Diagnosis*. 2015;35(1):1-7.
38. Duff P. A thoughtful algorithm for the accurate diagnosis of primary CMV infection in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;196(3):196-7.
39. Dietrich ML, Schieffelin JS. Congenital Cytomegalovirus Infection. *Ochsner Journal*. 2019;19(2):123-30.
40. Retzler J, Hex N, Bartlett C, Webb A, Wood S, Star C, et al. Economic cost of congenital CMV in the UK. *Arch Dis Child*. 2019;104(6):559-63.
41. Stephan AJ, de Lepper M, Wölle R, Luzak A, Wang W, Jacob C, et al. Healthcare costs of congenital cytomegalovirus (cCMV) disease in infants during the first two years of life: a retrospective German claims database analysis. *Cost Eff Resour Alloc*. 2023;21(1):8.

42. Trombetta CM, Viviani S, Montomoli E, Marchi S. Seroprevalence of antibodies to cytomegalovirus in pregnant women in the Apulia region (Italy). *J Prev Med Hyg.* 2021;62(2):E372-e6.
43. Britt W. Maternal Immunity and the Natural History of Congenital Human Cytomegalovirus Infection. *Viruses.* 2018;10(8):405.
44. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn.* 2013;33(8):751-8.
45. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):380.e1-7.
46. Picone O, Teissier N, Cordier AG, Vauloup-Fellous C, Adle-Biassette H, Martinovic J, et al. Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* 2014;34(6):518-24.
47. Simonazzi G, Guerra B, Bonasoni P, Pilu G, Lazzarotto T, Santini D, et al. Fetal cerebral periventricular halo at midgestation: an ultrasound finding suggestive of fetal cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):599.e1-5.
48. Picone O, Sonigo P, Cordier AG, Vauloup-Fellous C, Benachi A. The in utero natural history of a cytomegalovirus-related fetal cerebral periventricular halo. *Prenat Diagn.* 2010;30(12-13):1224-5.
49. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Fabbri E, Gerna G. Preconceptional primary human cytomegalovirus infection and risk of congenital infection. *J Infect Dis.* 2006;193(6):783-7.
50. Daiminger A, Bäder U, Enders G. Pre- and periconceptional primary cytomegalovirus infection: risk of vertical transmission and congenital disease. *Bjog.* 2005;112(2):166-72.
51. Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(11):736-43.

52. 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.
53. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis.* 2013;56(9):1232-9.
54. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital Cytomegalovirus Infection: Clinical Outcome. *Clinical Infectious Diseases.* 2013;57(suppl 4):S178-S81.
55. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(6):e177-e88.
56. Smith RJ, Bale JF, Jr., White KR. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet.* 2005;365(9462):879-90.
57. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics.* 2014;134(5):972-82.
58. Lanzieri TM, Chung W, Flores M, Blum P, Caviness AC, Bialek SR, et al. Hearing Loss in Children With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2017;139(3).
59. Ross S, Long SS, Kimberlin DW. Closer to Universal Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection but Far Away from Antiviral Therapy in All Infected Infants. *J Pediatr.* 2018;199:7-9.
60. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr.* 1999;135(1):60-4.
61. Forner G, Abate D, Mengoli C, Palù G, Gussetti N. High Cytomegalovirus (CMV) DNAemia Predicts CMV Sequelae in Asymptomatic Congenitally Infected Newborns Born to Women With Primary Infection During Pregnancy. *J Infect Dis.* 2015;212(1):67-71.

62. Pinninti SG, Rodgers MD, Novak Z, Britt WJ, Fowler KB, Boppana SB, et al. Clinical Predictors of Sensorineural Hearing Loss and Cognitive Outcome in Infants with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(8):924-6.
63. Karltorp E, Löfkvist U, Lewensohn-Fuchs I, Lindström K, Westblad ME, Fahnehjelm KT, et al. Impaired balance and neurodevelopmental disabilities among children with congenital cytomegalovirus infection. *Acta Paediatr*. 2014;103(11):1165-73.
64. Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J aapos*. 2000;4(2):110-6.
65. Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Coats DK, Paysse EA, Bhatt A, Edmond JC, et al. Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(9):877-82.
66. Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;214(6):B5-B11.
67. Maine GT, Lazzarotto T, Landini MP. New developments in the diagnosis of maternal and congenital CMV infection. *Expert Rev Mol Diagn*. 2001;1(1):19-29.
68. Bodéus M, Goubau P. Predictive value of maternal-IgG avidity for congenital human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 1999;12(1):3-8.
69. Bodéus M, Feyder S, Goubau P. Avidity of IgG antibodies distinguishes primary from non-primary cytomegalovirus infection in pregnant women. *Clin Diagn Virol*. 1998;9(1):9-16.
70. Kamel N, Metwally L, Gomaa N, Sayed Ahmed WA, Lotfi M, Younis S. Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnant Egyptian Women Confirmed by Cytomegalovirus IgG Avidity Testing. *Medical Principles and Practice*. 2014;23(1):29-33.
71. Pass RF. Development and evidence for efficacy of CMV glycoprotein B vaccine with MF59 adjuvant. *Journal of Clinical Virology*. 2009;46:S73-S6.

72. Schoppel K, Kropff B, Schmidt C, Vornhagen R, Mach M. The humoral immune response against human cytomegalovirus is characterized by a delayed synthesis of glycoprotein-specific antibodies. *J Infect Dis.* 1997;175(3):533-44.
73. Rothe M, Pepperl-Klindworth S, Lang D, Vornhagen R, Hinderer W, Weise K, et al. An antigen fragment encompassing the AD2 domains of glycoprotein B from two different strains is sufficient for differentiation of primary vs. recurrent human cytomegalovirus infection by ELISA. *J Med Virol.* 2001;65(4):719-29.
74. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY. Natural History of Congenital Cytomegalovirus Infection in Highly Seropositive Populations. *J Infect Dis.* 2020;221(Suppl 1):S15-s22.
75. Picone O, Grangeot-Keros L, Senat M, Fuchs F, Bouthry E, Ayoubi J, et al. Cytomegalovirus non-primary infection during pregnancy. Can serology help with diagnosis? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(2):224-7.
76. Gouarin S, Palmer P, Cointe D, Rogez S, Vabret A, Rozenberg F, et al. Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. *J Clin Virol.* 2001;21(1):47-55.
77. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol.* 2000;95(6 Pt 1):881-8.
78. Donner C, Liesnard C, Brancart F, Rodesch F. Accuracy of amniotic fluid testing before 21 weeks' gestation in prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* 1994;14(11):1055-9.
79. Lazzarotto T, Guerra B, Spezzacatena P, Varani S, Gabrielli L, Pradelli P, et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol.* 1998;36(12):3540-4.
80. Enders G, Bäder U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn.* 2001;21(5):362-77.

81. Lipitz S, Achiron R, Zalel Y, Mendelson E, Tepperberg M, Gamzu R. Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):428-33.
82. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best AM, Adler SP. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis.* 2006;43(8):994-1000.
83. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2006;21(4):399-409.
84. Koyano S, Inoue N, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, et al. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicentre study. *BMJ Open.* 2011;1(1):e000118-e.
85. Distéfano AL, Alonso A, Martin F, Pardon F. Human Cytomegalovirus: detection of congenital and perinatal infection in Argentina. *BMC Pediatrics.* 2004;4(1).
86. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet.* 2001;357(9255):513-8.
87. Khanna R, Diamond DJ. Human cytomegalovirus vaccine: time to look for alternative options. *Trends Mol Med.* 2006;12(1):26-33.
88. Schleiss MR. *Cytomegalovirus Vaccine Development.* Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. 361-82.
89. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1350-62.
90. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1316-26.

91. Jeon J, Victor M, Adler SP, Arwady A, Demmler G, Fowler K, et al. Knowledge and awareness of congenital cytomegalovirus among women. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2006;2006:80383.
92. Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr.* 2004;145(4):485-91.
93. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Châtelet I, Senat MV, Frydman R, et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol.* 2009;46 Suppl 4:S49-53.
94. Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000Research.* 2018;7:255.
95. Leruez-Ville M, Ville Y. Is it time for routine prenatal serological screening for congenital cytomegalovirus? *Prenat Diagn.* 2020;40(13):1671-80.
96. Kagan KO, Enders M, Schampera MS, Baeumel E, Hoopmann M, Geipel A, et al. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(3):383-9.
97. Kagan KO, Enders M, Hoopmann M, Geipel A, Simonini C, Berg C, et al. Outcome of pregnancies with recent primary cytomegalovirus infection in first trimester treated with hyperimmunoglobulin: observational study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2021;57(4):560-7.
98. Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, Saade GR, Dinsmoor MJ, Reddy UM, et al. A Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(5):436-44.
99. Zammarchi L, Lazzarotto T, Andreoni M, Campolmi I, Pasquini L, Di Tommaso M, et al. Management of cytomegalovirus infection in pregnancy: is it time for valacyclovir? *Clinical Microbiology and Infection.* 2020;26(9):1151-4.

100. Acosta EP, Fletcher CV. Valacyclovir. *Ann Pharmacother.* 1997;31(2):185-91.
101. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *Bjog.* 2007;114(9):1113-21.
102. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussi eres L, Stirnemann J, Magny J-F, Couderc S, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016;215(4):462.e1-.e10.
103. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health.* 2013;10(S1):S2.
104. Enders G, Daiminger A, Lindemann L, Knotek F, B ader U, Exler S, et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in pregnant women, bone marrow donors and adolescents in Germany, 1996–2010. *Medical Microbiology and Immunology.* 2012;201(3):303-9.
105. Pass RF, Anderson B. Mother-to-Child Transmission of Cytomegalovirus and Prevention of Congenital Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014;3 Suppl 1(Suppl 1):S2-6.
106. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *Jama.* 1986;256(14):1904-8.
107. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *Jama.* 2003;289(8):1008-11.
108. Griffiths PD, Baboonian C. Intra-uterine transmission of cytomegalovirus in women known to be immune before conception. *J Hyg (Lond).* 1984;92(1):89-95.
109. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Moura Brito RM, de Lima Isaac M, de Carvalho e Oliveira PF, Boppana S, et al. Birth prevalence and natural history of congenital

cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clin Infect Dis*. 2009;49(4):522-8.

110. Montgomery JR, Mason EO, Jr., Williamson AP, Desmond MM, South MA. Prospective study of congenital cytomegalovirus infection. *South Med J*. 1980;73(5):590-3, 5.

111. van der Sande MA, Kaye S, Miles DJ, Waight P, Jeffries DJ, Ojuola OO, et al. Risk factors for and clinical outcome of congenital cytomegalovirus infection in a peri-urban West-African birth cohort. *PLoS One*. 2007;2(6):e492.

112. Stagno S, Dworsky ME, Torres J, Mesa T, Hirsh T. Prevalence and importance of congenital cytomegalovirus infection in three different populations. *J Pediatr*. 1982;101(6):897-900.

113. Tsai CH, Tsai FJ, Shih YT, Wu SF, Liu SC, Tseng YH. Detection of congenital cytomegalovirus infection in Chinese newborn infants using polymerase chain reaction. *Acta Paediatr*. 1996;85(10):1241-3.

114. Dar L, Pati SK, Patro AR, Deorari AK, Rai S, Kant S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in a highly seropositive semi-urban population in India. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(9):841-3.

115. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010;20(4):202-13.

116. Adler SP. Prevention of Maternal-Fetal Transmission of Cytomegalovirus. *EBioMedicine*. 2015;2(9):1027-8.

117. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, et al. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine*. 2015;2(9):1205-10.

118. Njue A, Coyne C, Margulis AV, Wang D, Marks MA, Russell K, et al. The Role of Congenital Cytomegalovirus Infection in Adverse Birth Outcomes: A Review of the Potential Mechanisms. *Viruses*. 2020;13(1).

119. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet*. 2002;360(9344):1489-97.

120. Koullali B, Oudijk MA, Nijman TA, Mol BW, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):80-8.
121. Adler SP. Screening for cytomegalovirus during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011;2011:1-9.
122. Puccio G, Cajozzo C, Canduscio LA, Cino L, Romano A, Schimmenti MG, et al. Epidemiology of Toxoplasma and CMV serology and of GBS colonization in pregnancy and neonatal outcome in a Sicilian population. *Italian Journal of Pediatrics.* 2014;40(1):23.
123. Margioula-Siarkou C, Kalogiannidis I, Petousis S, Prapa S, Dagklis T, Mamopoulos A, et al. Cytomegalovirus, Toxoplasma gondii and Rubella Vertical Transmission Rates According to Mid-trimester Amniocentesis: A Retrospective Study. *Int J Prev Med.* 2015;6:32.
124. Périllaud-Dubois C, Belhadi D, Laouénan C, Mandelbrot L, Picone O, Vauloup-Fellous C. Current practices of management of maternal and congenital Cytomegalovirus infection during pregnancy after a maternal primary infection occurring in first trimester of pregnancy: Systematic review. *PLOS ONE.* 2021;16(12):e0261011.