

# Teratogene virale Infektionen in der Schwangerschaft

Was ist wirklich wichtig ?



**CAVE Interessenskonflikte – Mitglied der Biotest ICON Initiative  
sowie Vortragshonorare von Biotest bei CMV Vorträgen**

Infektiöse Erreger	Seroprävalenz	konnatale Infektion
<b>T</b> – <u>Toxoplasma gondii</u>	20-75%	1-3 ‰ (BRD 0,5 ‰)
Varizellen	95%	1-7 ‰
Parvo <u>B19</u>	60-70%	1-2% (>10%)
<b>R</b> – Röteln	98%	0,2-0,02 ‰ ?
<b>C</b> – <u>Cytomegalovirus</u>	50%	0,2- 1 %
<b>H</b> – Herpes simplex virus	lab. 90%, genit. 15%	0,2 ‰

**Mai 2016**

Reported active transmission

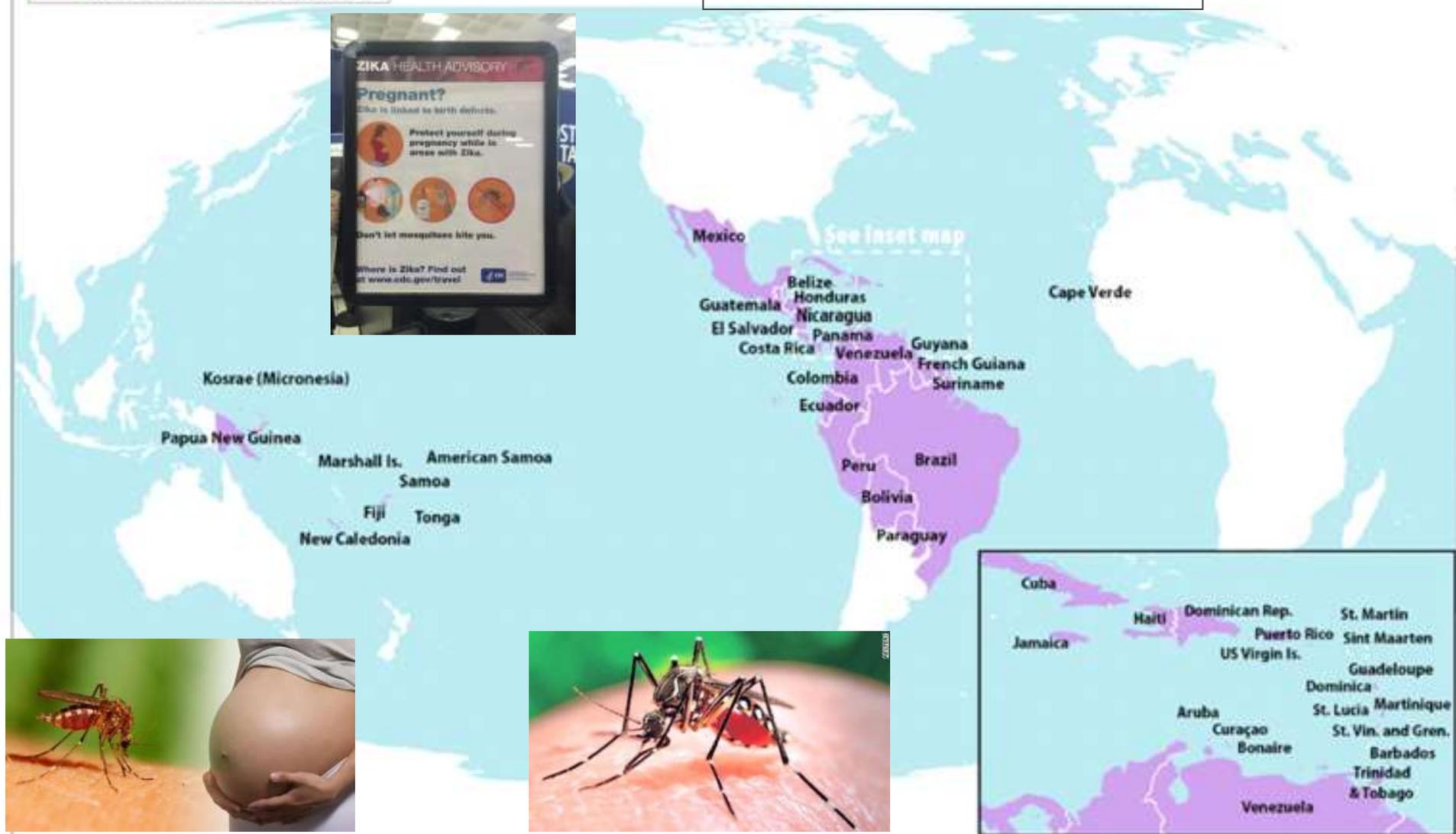


Fig. 1 All countries and territories with active Zika virus transmission. As of May 5, 2016, retrieved from Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/zika/geo/active-countries.html>



# Verbreitung durch Mensch und Tier

## Die Ausbreitung des Zika-Virus





FIG 10 Global distribution of *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus*.



## Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)

CDC > MMWR

### Zika Virus Surveillance and Preparedness — New York City, 2015–2016

Weekly / June 24, 2016 / 65(24)



On June 21, 2016, this report was posted online as an MMWR Early Release.

Christopher T. Lee, MD<sup>1,2</sup>; Neil M. Vora, MD<sup>3,4</sup>; Waheed Bajwa, PhD<sup>5</sup>; Lorraine Boyd, MD<sup>6</sup>; Scott Harper, MD<sup>3,4</sup>; Daniel Kass, MSPH<sup>5</sup>; Aileen Langston, MD<sup>6</sup>; Emily McGibbon, MPH<sup>3</sup>; Mario Merlino, MS, MPH<sup>5</sup>; Jennifer L. Rakeman, PhD<sup>7</sup>; Marisa Raphael, MPH<sup>8</sup>; Sally Slavinski, DVM<sup>3</sup>; Anthony Tran, DrPH<sup>7</sup>; Ricky Wong<sup>9</sup>; Jay K. Varma, MD<sup>3,10</sup>; NYC Zika Response Team ([View author affiliations](#))

[View suggested citation](#)

Zika virus has rapidly spread through the World Health Organization's Region of the Americas since being identified in Brazil in early 2015. Transmitted primarily through the bite of infected *Aedes* species mosquitoes, Zika virus infection during pregnancy can cause spontaneous abortion and birth defects, including microcephaly (1,2). New York City (NYC) is home to a large number of persons who travel frequently to areas with active Zika virus transmission, including immigrants from these areas. In November 2015, the NYC Department of Health and Mental Hygiene (DOHMH) began developing and implementing plans for managing Zika virus and on February 1, 2016, activated its Incident Command System. During January 1–June 17, 2016, DOHMH coordinated diagnostic laboratory testing for 3,605 persons with travel-associated exposure, 182 (5.0%) of whom had confirmed Zika virus infection. Twenty (11.0%) confirmed patients were pregnant at the time of diagnosis. In addition, two cases of Zika virus-associated Guillain-Barré syndrome were diagnosed. DOHMH's response has focused on 1) identifying and diagnosing suspected cases; 2) educating the public and medical providers about Zika virus risks, transmission, and prevention strategies, particularly in areas with large populations of immigrants from areas with ongoing Zika virus transmission; 3) monitoring pregnant women with Zika virus infection and their fetuses and infants; 4) detecting local mosquito-borne transmission through both human and mosquito surveillance; and 5) modifying existing *Culex* mosquito control measures by targeting *Aedes* species of mosquitoes through the use of larvicides and adulticides.

Current Testing and Epidemiologic Surveillance for Zika Virus

3600 Risiko Reisende davon  
180 infiziert (5%)

Format: Select one



News (1)  
Twitter (64)  
Facebook (1)  
Reddit (3)

### Summary

#### What is already known about this topic?

Zika virus emerged in the Region of the Americas in early 2015, and imported cases have been detected in the United States, including New York City (NYC).

#### What is added by this report?

As of June 17, 2016, a total of 3,605 patients had been tested for Zika virus in NYC, 182 (5.0%) of which have been confirmed cases of Zika infection: 20



**ALS Research Counts on You.**  
**Learn More** Educate patients on the National ALS Registry.



ADVERTISEMENT

Perspective > CDC Expert Commentary

COMMENTARY

# Assessing Zika Risk in International Travelers

Allison Walker, PhD, MPH

DISCLOSURES | November 20, 2017

  Added to Email Alerts



*Screen for Life*

Share **FREE** CDC colorectal cancer fact sheets and brochures with your patients aged 50+.



described as epidemic, endemic, and presumed endemic. Countries with presumed endemic Zika virus transmission include those that have the *Aedes* species mosquito vector as well as dengue (which is spread by the same mosquito) and share a climate and a border with a country that has previously reported local mosquito-borne transmission of Zika virus. Testing, surveillance, and reporting vary among countries; therefore, CDC recommendations are the same for all countries with known or presumed risk—pregnant women should not travel to these countries, and people who travel to a country with Zika should wait before trying to conceive. Of course, all travelers should take steps to prevent mosquito bites during and after travel.

A clinician counseling a patient who is considering travel to an area with risk for Zika should customize guidance to that particular traveler. CDC offers specific guidance for various situations, including those circumstances when pregnant women or their partners must travel to an area of Zika risk, including precautions to prevent sexual transmission and information on who should be tested.

Travelers will all have their own individual tolerance for risk. What are the trip characteristics that could change the risk of acquiring Zika? Risk increases

YOUR CONVER  
PARENTS MAKE A  
FOR LIT

CLICK TO ACCESS CDC'S  
FOR VACCINE CONVERSA

ADVERT



GMX Premium - E-Mail made in



Assessing Zika Risk in Internatio



https://www.medscape.com/viewarti



Suchen

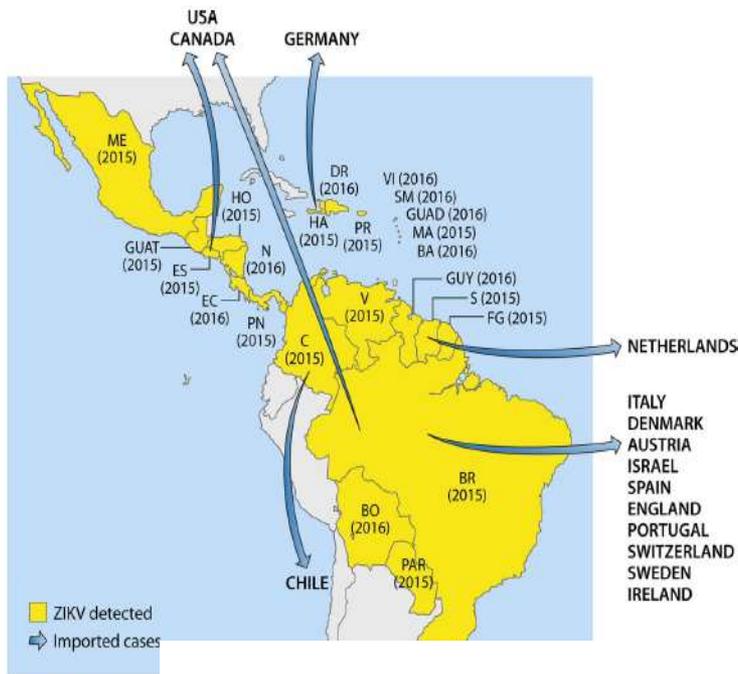
Travelers will all have their own individual tolerance for risk. What are the trip characteristics that could change the risk of acquiring Zika? Risk increases with increased duration of travel. Seasonality can affect risk if travel is during the warmer and often the rainy months, which may lead to increased mosquito activity. What is the nature of the trip? How willing is the traveler to practice mosquito bite precautions? Some hotels and resorts publicize their mosquito control practices, but how confident is the traveler in those assurances? If a traveler is planning to become pregnant, is she willing to delay pregnancy until 2 months after travel or 6 months if her male partner travels? If the traveler is pregnant, can the trip be postponed until after the baby is born? If a male traveler has a pregnant partner, is he willing to use condoms for the duration of the pregnancy? If a pregnant woman chooses to travel, is the couple prepared for the possibility of a negative pregnancy outcome?

Travelers may be understandably frustrated by the uncertainty in determining their level of risk. We hope that explaining some of the reasons why their individual risk can't be quantified can help them make informed choices with the limited information that's available. More information on areas with risk for Zika, including Zika travel notices, destination pages, and an interactive map,

## ***Guidelines on Zika testing in pregnancy by the Centers for Disease Control and Prevention<sup>19,20</sup>***

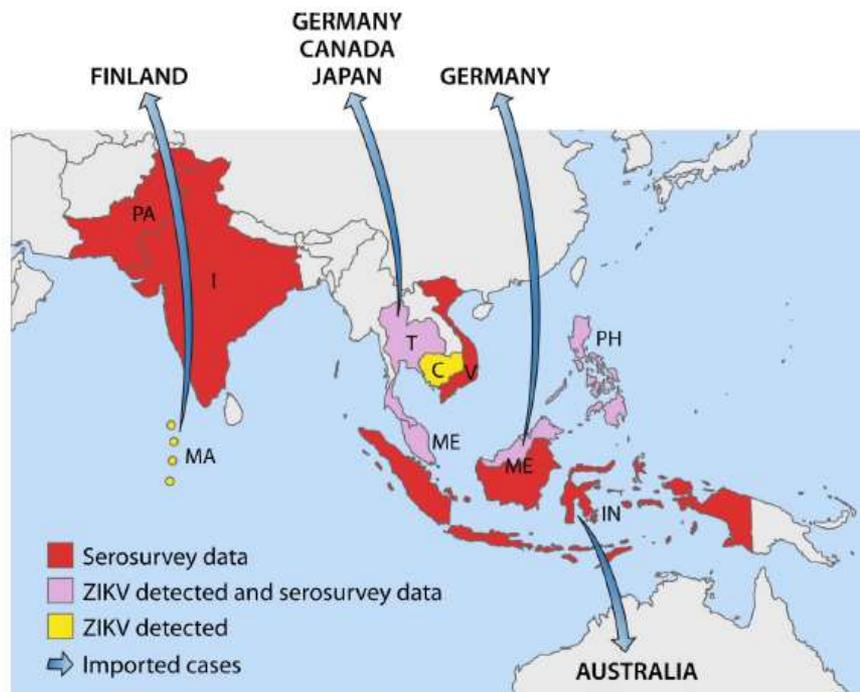
---

- Screen pregnant women for risk of Zika exposure and symptoms of Zika. Promptly test pregnant women with Zika virus nucleic acid test (NAT) if they become symptomatic during their pregnancy or if a sexual partner tests positive for Zika virus infection.
- Consider NAT testing at least once per trimester, unless a previous test has been positive.
- Consider NAT testing of amniocentesis specimens if amniocentesis is performed for other reasons.
- Counsel pregnant women each trimester on the limitations of IgM and NAT testing.
- Consider IgM testing to determine baseline Zika virus IgM levels as part of preconception counseling.



April 14, 2016 by guest

**FIG 3** American countries in which ZIKV circulates. Islands: SM, Saint Martin; GUAD, Guadeloupe; ME, El Salvador; EC, Costa Rica; PN, Panama; V, Venezuela.



**FIG 2** Asian countries in which ZIKV circulation has been reported up to January 2016. Abbreviations: PA, Pakistan; I, India; T, Thailand; C, Cambodia; V, Vietnam; MA, Maldives; ME, Malaysia; PH, Philippines; IN, Indonesia.

26.07.2016 - 09:35 Uhr

**Erstmals ist in Europa ein Baby geboren worden, das infolge einer Zika-Infektion der Mutter Schädel- und weiteren Fehlbildungen hat.**

Die Mutter hatte sich auf einer Reise nach Lateinamerika mit dem von Mücken übertragenen Virus infiziert, habe aber nicht abtreiben wollen, teilten die Ärzte der Entbindungsstation des Universitätskrankenhauses Vall d'Hebrón in Barcelona mit.

**ERSTER FALL IN EUROPA**

# Zika-Baby in Spanien geboren!

ARCHIVFOTO



# More Than Microcephaly: Congenital Zika Syndrome

Laura A. Stokowski, RN, MS; William B. Dobyns, MD

Disclosures | September 21, 2016

**Faktor 20 März 2017**

2 comments



Print



Email

## ► Congenital Zika Syndrome

Fetal Brain Disruption Sequence

Timing of Zika Infection in Pregnancy

Postnatal Microcephaly in Congenital Zika Syndrome

The Story Isn't Over

References

The Zika virus might have been just another mosquito-borne infection—only on our radar if we lived in or planned to visit a tropical setting, much like yellow fever, dengue fever, or Chikungunya—if not for the completely unexpected and tragic effects on unborn infants. When reports of microcephaly first began to surface from Brazil, many people were in disbelief, speculating that it was not the Zika virus that caused the dramatic rise in neurodevelopmental disorders in that country. Instead, they tried to blame some unidentified culprit, such as larvicide added to drinking water, vaccines, or the genetically modified mosquitoes released to control dengue fever. But it soon became clear that the virus was, indeed, the cause of a surge in infants born with microcephaly in regions affected by Zika.



Medscape

SOURCE: THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

**Figure.** Characteristic phenotype of fetal brain disruption sequence in infant with congenital Zika virus syndrome.<sup>[5]</sup> (A) Craniofacial disproportion and biparietal depression. (B) Prominent occiput. Courtesy of CDC.

## New Infectious Diseases & HIV CME

Stay up to date with educational resource

Medscape  
EDUCATION

ADVERTISEMENT

### MOST POPULAR ARTICLES

According to OBSTETRICIAN / GYN

1. New Guidance on Preventing Thromboembolism During Pregnancy
2. New Menopause Guidelines: Safety Evidence
3. Gestational Diabetes: Blood Sugar Increased at Full Term
4. The HPV Vaccine and A... Reviewing the Research

# Update on Zika Virus–Associated Birth Defects and Evaluation of All U.S. Infants With Congenital Zika Virus Exposure — U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016

Megan R. Reynolds, MPH; Abbey M. Jones, MPH; Emily E. Petersen, MD; Ellen H. Lee, MD; Marion E. Rice, MPH;

Andrea Bingham, PhD; Sascha R. Ellington, MSPH; Nicole Evert, MS; Sarah Reagan-Steiner, MD; Titilope Oduyebo,

**6- 15 %**

**Teratogenität**

**(15% I.Trim)**

**51 von 972**

**Results:** During the analysis period, 1,297 pregnant women in 44 states were reported to the USZPR. Zika virus–associated birth defects were reported for 51 (5%) of the 972 fetuses/infants from completed pregnancies with laboratory evidence of possible recent Zika virus infection (95% confidence interval [CI] = 4%–7%); the proportion was higher when restricted to pregnancies with laboratory-confirmed Zika virus infection (24/250 completed pregnancies [10%, 95% CI = 7%–14%]). Birth defects were reported in 15% (95% CI = 8%–26%) of fetuses/infants of completed pregnancies with confirmed Zika virus infection in the first trimester. Among 895 liveborn infants from pregnancies with possible recent Zika virus infection, postnatal neuroimaging was reported for 221 (25%), and Zika virus testing of at least one infant specimen was reported for 585 (65%).

**Conclusions and Implications for Public Health Practice:** These findings highlight why pregnant women should avoid Zika virus exposure. Because the full clinical spectrum of congenital Zika virus infection is not yet known, all infants born to women with laboratory evidence of possible recent Zika

PubMed [dropdown] [input field] Search

Advanced

Help

Abstract

Send to:

Nat Immunol. 2016 Jun 23. doi: 10.1038/ni.3515. [Epub ahead of print]

### Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with zika virus.

Deinirattisai W<sup>1</sup>, Supasa P<sup>1,2,3</sup>, Wongwiwat W<sup>1</sup>, Rouvinski A<sup>4,5</sup>, Barba-Spaeth G<sup>4,5</sup>, Duangchinda T<sup>6</sup>, Sakuntabhai A<sup>7,8</sup>, Cao-Lormeau VM<sup>9</sup>, Malasit P<sup>2,6</sup>, Rey FA<sup>4,5</sup>, Mongkolsapaya J<sup>1,2</sup>, Screaton GR<sup>1</sup>.

#### Author information

#### Abstract

Zika virus (ZIKV) was discovered in 1947 and was thought to lead to relatively mild disease. The recent explosive outbreak of ZIKV in South America has led to widespread concern, with reports of neurological sequelae ranging from Guillain Barré syndrome to microcephaly. ZIKV infection has occurred in areas previously exposed to dengue virus (DENV), a flavivirus closely related to ZIKV. Here we investigated the serological cross-reaction between the two viruses. Plasma immune to DENV showed substantial cross-reaction to ZIKV and was able to drive antibody-dependent enhancement (ADE) of ZIKV infection. Using a panel of human monoclonal antibodies (mAbs) to DENV, we showed that most antibodies that reacted to DENV envelope protein also reacted to ZIKV. Antibodies to linear epitopes, including the immunodominant fusion-loop epitope, were able to bind ZIKV but were unable to neutralize the virus. In contrast, antibodies to conformational epitopes, including the immunodominant fusion-loop epitope, were able to bind ZIKV but were unable to neutralize the virus. These findings suggest that ADE may be a major mechanism of ZIKV replication and have clear implications for disease progression.

PMID: 27339099 [PubMed - as supplied by publisher]



#### LinkOut - more resources

#### PubMed Commons

0 comments

You are here: NCBI > Literature > PubMed

- GETTING STARTED
- NCBI Education
- NCBI Help Manual
- NCBI Handbook
- Training & Tutorials
- RESO
- Chemik
- Data &
- DNA &
- Domai

Wikipedia article: Infektionsverstärkende Antikörper

Als **Infektionsverstärkende Antikörper** (engl. *antibody dependent enhancement*, **ADE**) werden Antikörper bezeichnet, die an die Oberfläche von Viren binden, jedoch diese nicht neutralisieren, sondern zu einer verbesserten Aufnahme des Virus in eine Zelle führen und damit die Ausbreitung und Vermehrung des Virus begünstigen.

#### Eigenschaften

Infektionsverstärkende Antikörper werden bei einer Erstinfektion mit einigen Viren gebildet und bewirken erst bei einer Zweitinfektion mit dem gleichen oder einem ähnlichen Subtyp des Virus einen schwereren Krankheitsverlauf. Dieser Mechanismus schränkt die Möglichkeit einer Impfung bei einigen Viren erheblich ein, da die Erstinfektion in diesem Fall durch Gabe eines Impfstoffes zur aktiven Immunisierung imitiert wird und infektionsverstärkende Antikörper gebildet werden können. Hyperimmunglobuline zur passiven Immunisierung können auch infektionsverstärkende Antikörper enthalten und ebenfalls einen gegenteiligen Effekt verursachen.

Das Phänomen des ADE wurde zuerst 1979 bei Infektionen von Rhesusaffen mit verschiedenen Subtypen des Dengue-Virus beobachtet, denen man zuvor als passive Immunisierung gegen Dengue-Virus gerichtete Antikörper verabreichte.<sup>[1]</sup> Ursache für den infektionsverstärkenden Effekt ist die Bildung von schlecht oder nicht neutralisierenden Antikörpern bei einer Infektion mit einem der vier Subtypen des Dengue-Virus oder eine zu geringe Konzentration von neutralisierenden Antikörpern. Besonders die Subtypen-übergreifenden (kreuzreagierenden) Antikörper, die gegen Epitope des E-Proteins der Dengue-Viren gebildet werden, zeigen eine infektionsverstärkende Wirkung. Werden beispielsweise nach einer Infektion mit dem Subtyp 1 Antikörper gebildet, so vermögen diese eine erneute Infektion mit dem Subtyp 1 zu verhindern und die Viren zu neutralisieren. Erfolgt eine Infektion mit einem sehr ähnlichen Subtyp 2, neutralisieren die gegen Subtyp 1 gebildeten Antikörper nicht den Subtyp 2, das bedeutet, nicht alle Oberflächenproteine eines Virus werden von Antikörpern abgedeckt. Die Viren binden nun die

Firefox hat das Ausführen von "Adobe Flash" auf http://www.medscape.com verhindert.

**Osteoporotic fractures are more burdensome and costly than you might imagine**

Learn more a treatment

Product Advertising

ADVERTISEMENT



Zika DNA Vaccine Enters Phase 1 Trial



Ovarian Cancer Risk Nearly Doubles in Women Who Douche



Yeast Infections in Pregnancy: Recommended Treatments

Medscape Medical News

# No Birth Defects With Zika Infection During Third Trimester

Veronica Hackethal, MD  
June 21, 2016

# FALSCH

Comment      Print  Email

## EDITORS' RECOMMENDATIONS



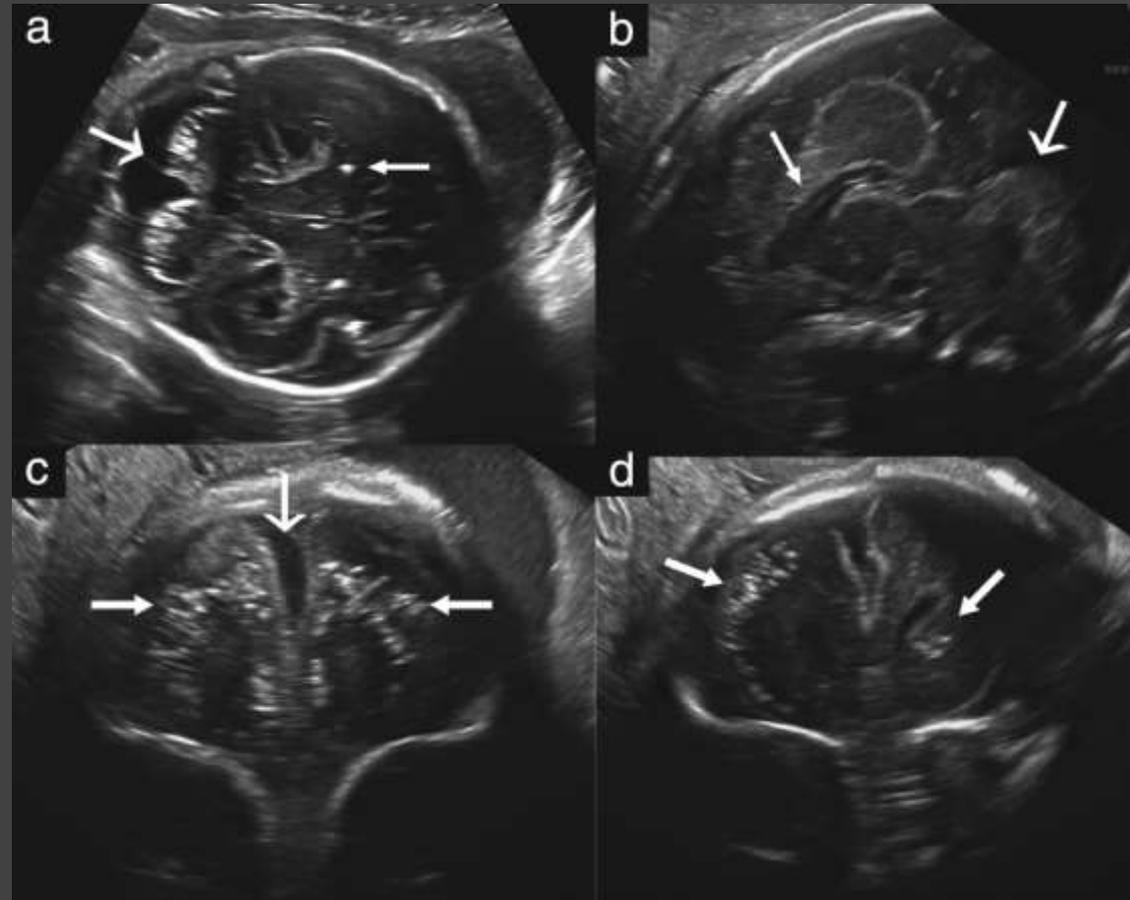
Early Ultrasounds May Miss Zika-Induced

Recent surveillance data from Colombia suggest that infection with Zika virus during the third trimester of pregnancy is not linked to obvious birth defects, according to a study [published online](#) June 15 in the *New England Journal of Medicine*.





# Zika infection causes fetal brain abnormality and microcephaly



Ultrasound in Obstetrics & Gynecology

Volume 47, Issue 1, pages 6-7, 5 JAN 2016 DOI: 10.1002/uog.15831  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15831/full#uog15831-fig-0001>



Skala 3  
150dB/K4  
Persist niedr  
BF hoch  
2D-Opt:Auffl  
S/W 0 S.0  
Col 0 S.0

ATL



4:03:20

# VZV

## Fetopathie

Varzellenerstinfektion 8.SSW

Pränatal sonographische  
Auffälligkeiten

*FW- Bestätigung der fetalen VZV-  
Infektion*

Entscheidung der Eltern: kein Abbruch

Geburt: 36 +6 GG 2210g

*Hautdefekte 70%*

*Hemiparese rechts*

*Hemihypotrophie rechts*

*Zwerchfellparese rechts*

*Chorioretinitis 50%*

*Encephalopathie und Encephalitis 60%*

*Zerebrale Anfälle, path.*

*Neurologischer Befund 60%*



# Varizellen – ein vermeidbares Risiko für Schwangerschaften

*Wie sind die STIKO-Empfehlungen von Frauenärzten umzusetzen?*

Michael Wojcinski

***Wie bei Röteln besteht auch bei Varizellen die Möglichkeit einer Immunprophylaxe durch Impfung seronegativer Frauen vor einer geplanten Schwangerschaft. Deshalb sollte die Frage des Varzellenschutzes bei keiner Kinderwunschberatung fehlen.***

## Varizellen in der Schwangerschaft: postexpositionelle Varizellen-Prophylaxe

Die postexpositionelle Prophylaxe mit Varizella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) wird empfohlen innerhalb von 96 Stunden nach Exposition<sup>1</sup>, sie kann den Ausbruch einer Erkrankung verhindern oder deutlich abschwächen.

<sup>1</sup> Exposition heißt

- 1 Stunde oder länger mit infektiöser Person in einem Raum
- Face-to-Face-Kontakt
- Haushaltskontakt

Risiken für ein kongenitales Varzellensyndrom bestehen nicht mehr nach der 22. Schwangerschaftswoche. Risiken bestehen dann erst wieder bei Erkrankung der Mutter 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Geburt.

Postexpositionelle Prophylaxe wird empfohlen für Personen mit erhöhtem Risiko für Varizellen.

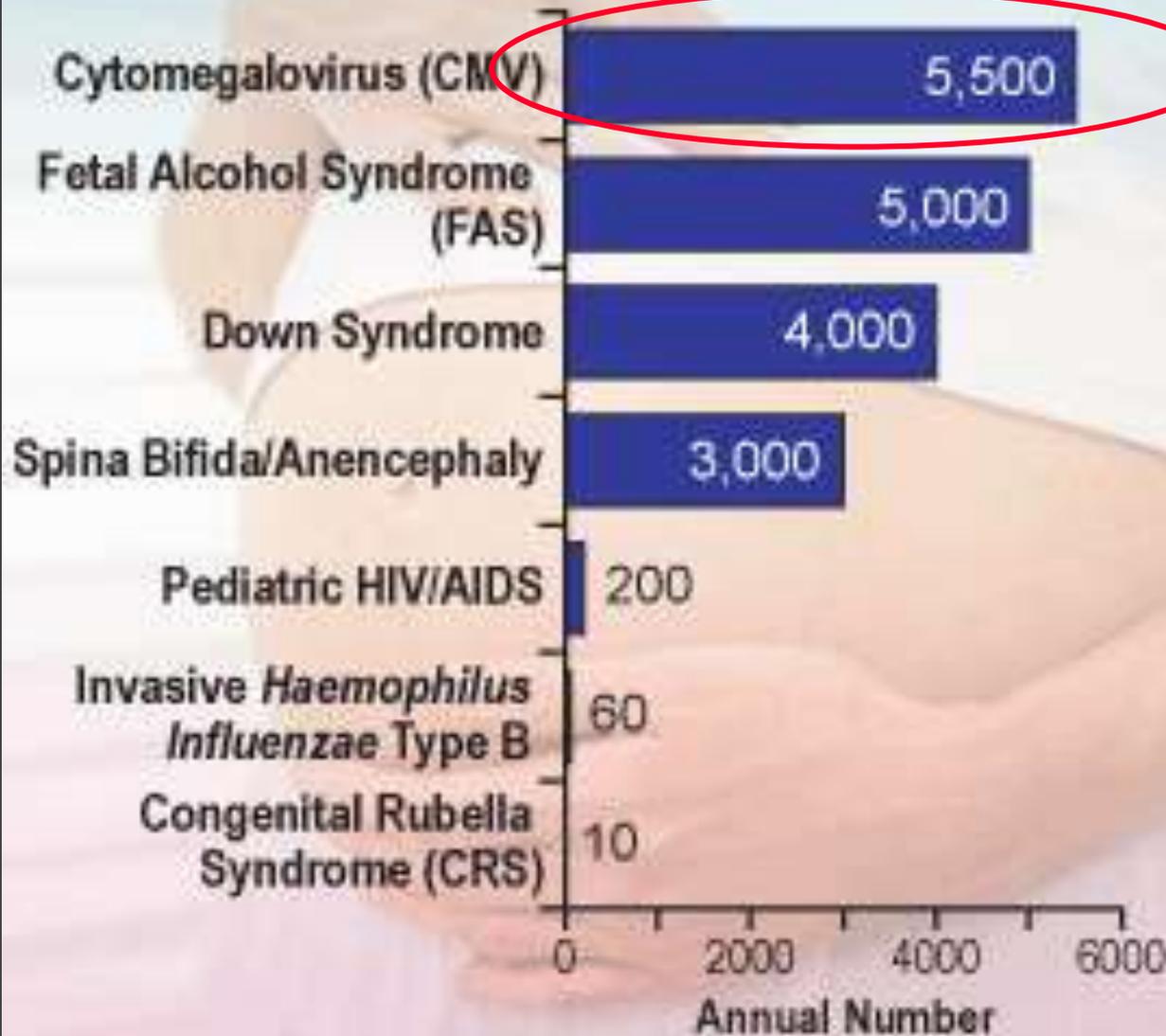
Dazu gehören:

- ungeimpfte Schwangere ohne Varizellenanamnese
- immundefiziente Patienten mit unbekannter oder fehlender Varizellen-Immunität
- Neugeborene, deren Mutter 5 Tage vor bis 2 Tage nach Entbindung an Varizellen erkrankte

Tab. 2: Wann wird eine postexpositionelle Varizellen-Prophylaxe durchgeführt?

**Was heisst Varizellen – Exposition, was tun ?**

# U.S. Children Born with or Developing Long-Term Medical Conditions Each Year



US + EU  
Je 40.000  
infizierte  
Neugeborene  
pro Jahr

Prävalenz bei  
Geburt 0,7 %  
weltweit

# Primäre CMV-Infektion in der Schwangerschaft in der BRD

- Seropositivrate im gebärfähigen Alter: 45%–50% (geschützt vor Erstinfektion / Restrisiko der Rekurrenz)
- Häufigste Infektionsquelle: Kleinkinder (bis 3. Lebensjahr)  
Schmierinfektion: Kontakt mit CMV-haltigem Urin / Speichel
- Primärinfektion in Schwangerschaft:
  - Serokonversion: 0,5–1,5 %
  - Klinik: >80 % asymptomatisch / uncharakteristisch



Besonders gefährlich → mat Infektion in den ersten 14 Wochen / bzw perikonzeptionell



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Virology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jcv](http://www.elsevier.com/locate/jcv)



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

Christelle Vauloup-Fellous<sup>a,b,+1</sup>, Olivier Picone<sup>c,d,1</sup>, Anne-Gaëlle Cordier<sup>c</sup>, Isabelle Parent-du-Châtelet<sup>e</sup>, Marie-Victoire Senat<sup>c,f</sup>, René Frydman<sup>c,d</sup>, Liliane Grangeot-Keros<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> INSERM U764, Université Paris-Sud, Clamart, F-92140, France

<sup>b</sup> AP-HP, Service de Microbiologie-Immunologie Biologique, Hôpital Antoine Béclière, Clamart, F-92140, France

<sup>c</sup> AP-HP, Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Antoine Béclière, Clamart, F-92140, France

<sup>d</sup> Université Paris-Sud, UMR-S0782, Clamart, F-92140, France

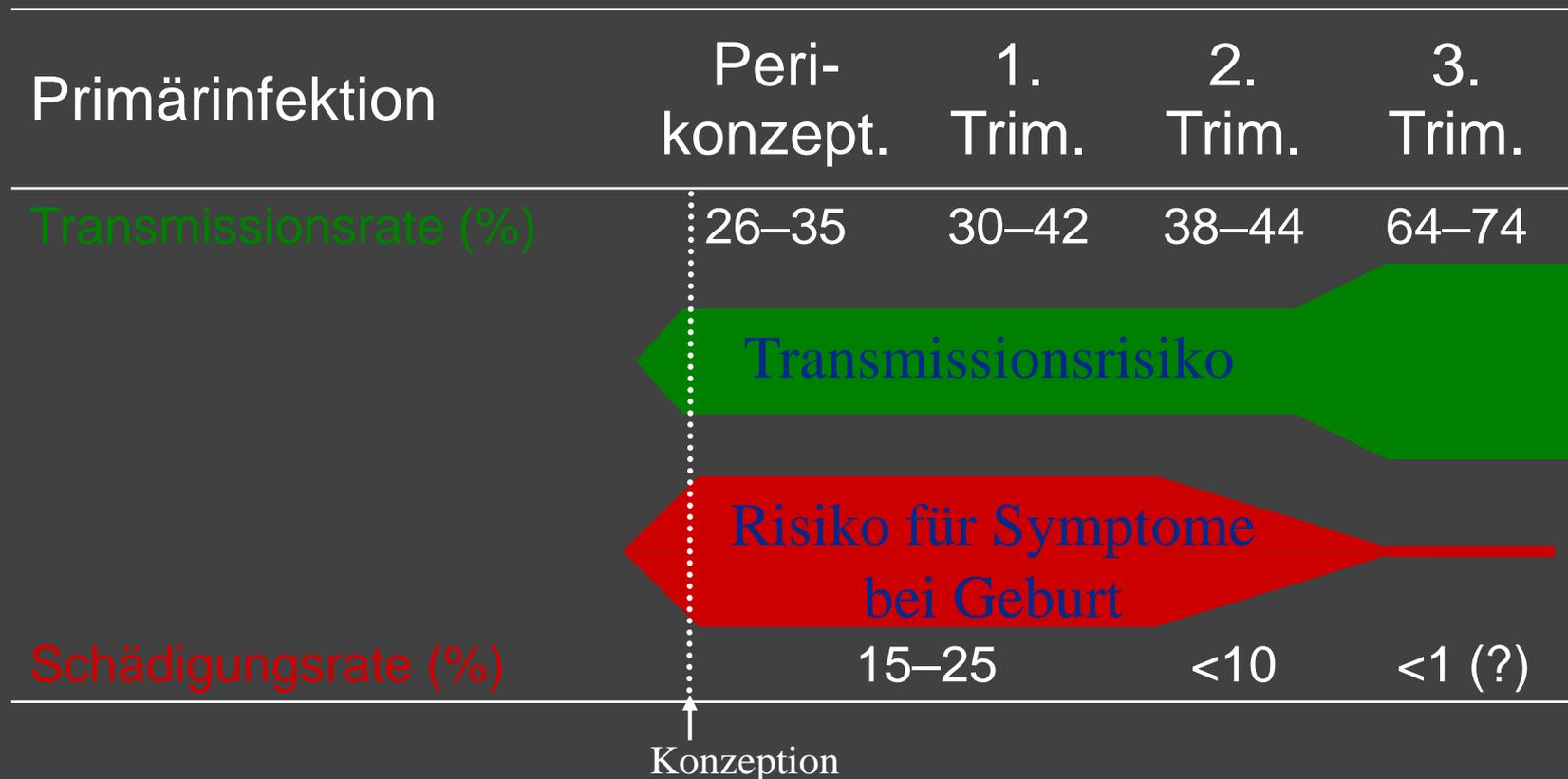
<sup>e</sup> Institut National de Veille Sanitaire, St. Maurice, F-94415, France

<sup>f</sup> Service d'Epidémiologie, Démographie et Sciences Sociales, INSERM U822, Le Kremlin-Bicêtre, F-94276, France

Serokonversionsrate

0,2 % statt 0,4 %

# Transmissions- und Schädigungsrisiko nach CMV-Primärinfektion vor/in der Schwangerschaft

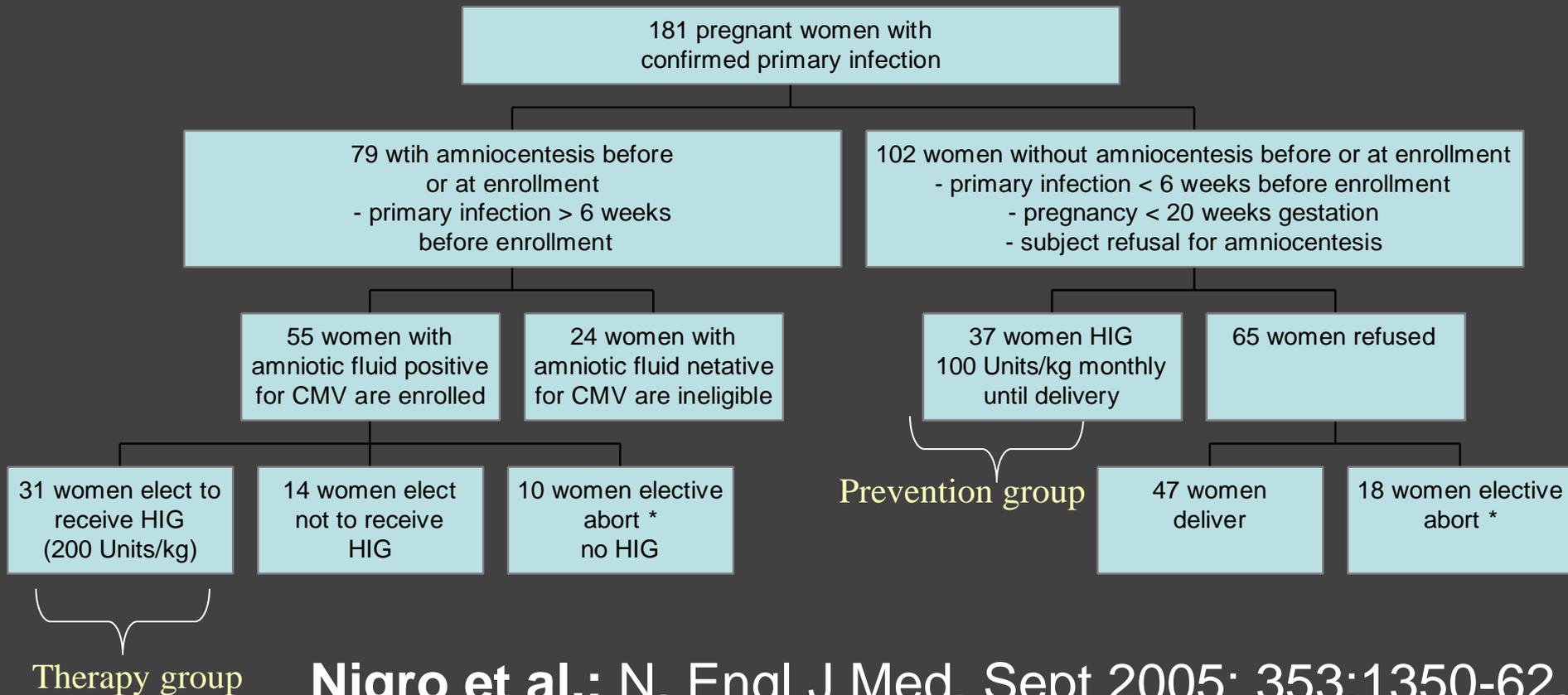


(Bodeus M et al. *JCV* 2010, Enders G et al. *JCV* 2011, Gindes L et al. *BJOG* 2008, Hadar E et al. *Prenat Diagn* 2010, Revello MG et al. *JCV* 2011)

ORIGINAL ARTICLE

# Passive Immunization during Pregnancy for Congenital Cytomegalovirus Infection

Giovanni Nigro, M.D., Stuart P. Adler, M.D., Renato La Torre, M.D., and Al M. Best, Ph.D., for the Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group\*



Nigro et al.: N. Engl J Med, Sept 2005; 353:1350-62.

**Einschlusskriterien:** Primäre CMV-Infektion, AC > 6 Wo. nach Primärinfektion: Virusnachweis im Fruchtwasser: Viruskultur oder CMV-PCR)

**CMV-HIG** (Cytotect<sup>®</sup>) Dosierung: grundsätzlich 1 x 200 U/kg

9 Pat.: 1 weitere Gabe i.v., + ins FW (teilw. zusätzl. in die NV, 400 U/Kg)

	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Ergebnis</b> (Symptomatisch bei der Geburt oder im Alter von 2 Jahren)
<b>CMV-HIG</b>	<b>31</b> 15 US-Zeichen der fetalen Infektion	<b>1/31 (3%)</b>
<b>Kontrollen</b>	<b>14</b> 7 US-Zeichen der fetalen Infektion	<b>7/14 (50%)</b>

p=0.001

ORIGINAL ARTICLE

## A Randomized Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus

Maria Grazia Revello, M.D., Tiziana Lazzarotto, Ph.D., Brunella Guerra, M.D., Arsenio Spinillo, M.D., Enrico Ferrazzi, M.D., Alessandra Kustermann, M.D., Secondo Guaschino, M.D., Patrizia Vergani, M.D., Tullia Todros, M.D., Tiziana Frusca, M.D., Alessia Arossa, M.D., Milena Furione, M.D., Vanina Rognoni, M.D., Nicola Rizzo, M.D., Liliana Gabrielli, M.D., Catherine Klersy, M.D., and Giuseppe Gerna, M.D., for the CHIP Study Group\*

\*Members of the Congenital HCMV Infection Prevention (CHIP) Study Group are listed in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

N Engl J Med 2014;370:1316-26.

DOI: 10.1056/NEJMoa1310214

Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.

### RESULTS

A total of 123 women could be evaluated in the efficacy analysis (1 woman in the placebo group withdrew). The rate of congenital infection was 30% (18 fetuses or infants of 61 women) in the hyperimmune globulin group and 44% (27 fetuses or infants of 62 women) in the placebo group (a difference of 14 percentage points; 95% confidence interval, -3 to 31;  $P=0.13$ ). There was no significant difference between the two groups or, within each group, between the women who transmitted the virus and those who did not, with respect to levels of virus-specific antibodies, T-cell-mediated immune response, or viral DNA in the blood. The clinical outcome of congenital infection at birth was similar in the two groups. The number of obstetrical adverse events was higher in the hyperimmune globulin group than in the placebo group (13% vs. 2%).

### CONCLUSIONS

In this study involving 123 women who could be evaluated, treatment with hyperimmune globulin did not significantly modify the course of primary CMV infection during pregnancy. (Funded by Agenzia Italiana del Farmaco; CHIP ClinicalTrials.gov number, NCT00881517; EudraCT no. 2008-006560-11.)

# Prävention der konnatalen CMV Infektion

(Nigro 2005 & Revello 2014 )

	Anzahl Patienten	(konnatale Infektionen)
CMV-HIG	37	6/37 (16%) 18/61 (30 %)
Kontrollen	47	19/47 (40%) p=0.04 27/62 (44 %)

# Zytomegalievirus-Primärinfektion in der Schwangerschaft

Horst Buxmann, Klaus Hamprecht, Matthias Meyer-Wittkopf, Klaus Friese

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** In 0,5–4 % der Schwangerschaften durchläuft die werdende Mutter eine Primärinfektion mit dem humanen Zytomegalievirus (HCMV). Eine fetale HCMV-Infektion im ersten oder zweiten Trimenon kann zu komplexen postenzephalitischen Beeinträchtigungen des kindlichen Gehirns mit der Folge von statomotorischer sowie mentaler Retardierung, zerebraler Lähmung, Epilepsie, Netzhautdefekten und progredientem Hörverlusten führen.

**Methode:** Die Arbeit basiert auf einer selektiven Literaturrecherche in PubMed mit den Suchbegriffen „cytomegalovirus and pregnancy“ oder „congenital cytomegalovirus“ im Zeitraum von Januar 2000 bis Oktober 2016.

**Ergebnisse:** Etwa 85–90 % aller HCMV-infizierten Neugeborenen sind bei Geburt asymptomatisch. Die wesentlichsten Langzeitfolgen sind Hörstörungen, die sich bei etwa 8–15 % dieser Kinder entwickeln. Hygienemaßnahmen können das Risiko einer HCMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft um 50–85 % senken. In einer ersten randomisierten kontrollierten Studie (RCT) zur passiven Immunisierung mit einem HCMV-spezifischen Hyperimmunglobulinpräparat (HIG) fand sich ein tendenziell geringeres Risiko einer kongenitalen Übertragung des Virus (Verum: 30 %, Placebo: 44 %;  $p = 0,13$ ). In der nichtrandomisierten Initialstudie zeigte sich hingegen ein deutlicher Effekt von HIG (16 % versus 40 %;  $p = 0,02$ ). Im RCT wurden unter HIG häufiger fetale Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit (13 % versus 2 %;  $p = 0,06$ ) festgestellt. Eine weitere Therapieoption ohne Zulassung besteht in der Gabe von Valaciclovir.

**Schlussfolgerung:** Eine Beratung hinsichtlich hygienischer Maßnahmen kann bei derzeit fehlender Verfügbarkeit einer aktiven Vakzinierung den größten Beitrag zur Prävention kongenitaler HCMV-Infektionen leisten. Darüber hinaus wird in der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) die Bestimmung des HCMV-Serostatus empfohlen. Weitere randomisierte Studien sowohl mit HIG als auch mit Valaciclovir sind zwingend erforderlich, um Optionen zur Prävention und Therapie der kongeni-

**P**athologen entdeckten erstmals im 19. Jahrhundert vergrößerte Zellen mit intranukleären sowie zytoplasmatischen Einschlüssen (Eulenaugenzellen) in Speicheldrüsen, Lungen, Nieren und Lebern von totgeborenen Föten. Das humane Zytomegalievirus (HCMV), nach neuerer Nomenklatur auch humanes Herpesvirus-5 (HHV-5), ist ein doppelsträngiges, behülltes DNA-Virus aus der Familie der Herpesviridae.

## Methode

Die Arbeit basiert auf einer selektiven Literaturrecherche. Als Datenbasis wurde PubMed mit den Suchbegriffen „cytomegalovirus and pregnancy“ oder „congenital cytomegalovirus“ im Zeitraum vom 1. 1. 2000 bis 1. 10. 2016 verwendet. Folgende Literaturstellen gehen darüber hinaus: 30, e1, e2, e10–e13, e18, e21, e28. Fallberichte wurde nicht eingeschlossen.

## Natürliche Übertragungswege

HCMV wird durch Schmierinfektion, also direkten Kontakt von Schleimhäuten mit infektiösen Körperflüssigkeiten wie Nasensekret, Speichel, Tränenflüssigkeit, Harn, Genitalsekreten oder Muttermilch übertragen (1). Nach der Infektion repliziert das Virus zunächst in Epithelzellen der Eintrittspforte und breitet sich danach auf hämatogenem Weg in eine Vielzahl von Organen und Zelltypen einschließlich den Zytotrophoblastzellen der Plazenta aus (1). Nach der akuten virämischen Phase, die bei nur 5–20 % der immunkompetenten Personen von unspezifischen



Schwangerschaft  
Primärinfektion mit  
Zytomegalieviren

Entlassmanagement: Krankenhäuser sind die Vorgaben zu Drückfrisch. www.ve  
Repräsentative Befragung: Gesundheitskompetenz in der Bevölkerung. www.ve



## Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen – eine neue S2k-Leitlinie

Therapie/Prophylaxe	Verfügbar	Maßnahme
Impfung zum Schutz vor maternalen Infektion	nein	
Hygieneberatung zum Schutz vor maternalen Infektion	ja	Beratung CMV-negativer Schwangerer zur Kontaktvermeidung mit Urin/Speichel von Kleinkindern
Prophylaxe der vertikalen Übertragung	nein*	Gabe von CMV-Hyperimmunglobulin (HIG); klinische Studien nicht abgeschlossen, Evidenz für Empfehlung nicht ausreichend*
Antivirale Therapie der fetalen Erkrankung	nein	
Antivirale Therapie der maternalen Infektion/Erkrankung	nein**	antivirale Therapie mit Nukleosidanalogen (Studie)
Therapie der neonatalen Erkrankung	ja	antivirale Therapie mit Nukleosidanalogen

**Tabelle C.II.8.1:** Übersicht der Möglichkeiten zur Intervention/Prävention der maternalen und/oder fetalen CMV-Infektion. \* off-label use, aktuell häufig in Deutschland angewendet [18]; \*\* off-label use [53].



MI:1.2  
2DG  
73  
DR  
65

1003  
T7.6  
26 fps

Storing HDD:29% Free



MI:1.3  
2DG  
77  
DR  
65

1003  
T7.6  
33 fps

HDD:30% Free



# Human Cytomegalovirus Infection Is Detected Frequently in Stillbirths and Is Associated With Fetal Thrombotic Vasculopathy

Infect Dis, June 2011; 205

Jenna M. Iwasenko,<sup>1,2</sup> Jonathan Howard,<sup>1,2</sup> Susan Arbuckle,<sup>3</sup> Nicole Graf,<sup>3</sup> Beverley Hall,<sup>1</sup> Maria E. Craig,<sup>4</sup> and William D. Rawlinson<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Virology Division Dept of Microbiology, SEALS, Prince of Wales Hospital, Randwick; <sup>2</sup>Schools of Medical Sciences, <sup>3</sup>Women's and Children's Health, and <sup>4</sup>Biotechnology and Biomolecular Sciences, University of New South Wales, Kensington; and <sup>5</sup>Department of Histopathology, The Children's Hospital at Westmead, New South Wales, Australia

(See the editorial commentary by Pereira, on pages 1510–2.)

**Background.** Human cytomegalovirus (CMV) is the most common congenital infection in developed countries and is a known cause of intrauterine fetal death. We examined CMV infection in stillbirths and the relationship with histopathological findings at autopsy.

**Methods.** We collected liver, kidney, and placenta specimens from 130 stillbirths. CMV DNA and protein were detected using polymerase chain reaction and immunohistochemistry, along with routine autopsy of stillborn infants.

**Results.** Overall, CMV DNA was detected in 15% of singleton, >20-week stillborn infants. CMV DNA was detected in kidney (9%), liver (11%), and placenta (5%) specimens, with 75% of infections confirmed by immunohistochemistry. Fetal thrombotic vasculopathy was the only histopathological abnormality associated with CMV infection (in 60% CMV-infected vs 28% uninfected stillbirths  $P = .010$ ).

**Conclusions.** Stillbirth has multiple etiologies. However, the detection of CMV DNA in 15% of fetal tissues or placentae suggests a strong association between CMV infection in pregnancy and stillbirth. Molecular testing during postmortem investigation has an important role to determine the contribution of CMV infection.

Bei 15 % der IUFT nach 20 SSW CMV DNA pos

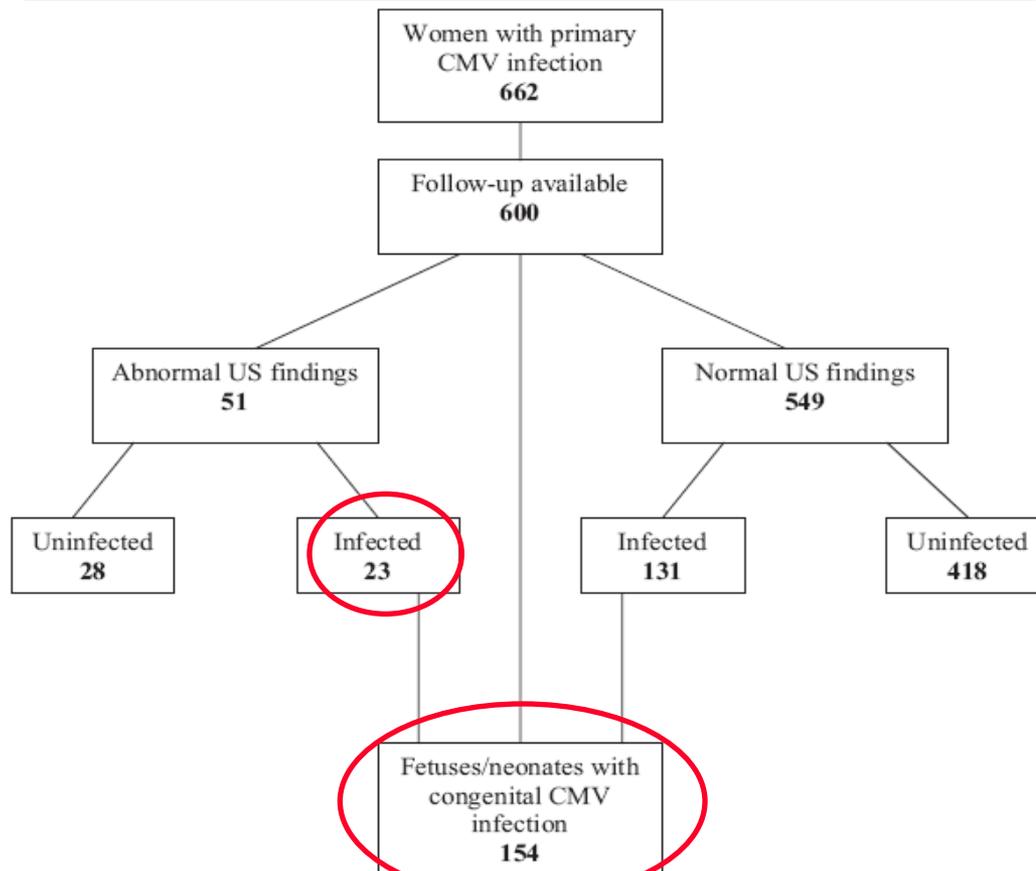
## Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection.

[Guerra B](#), [Simonazzi G](#), [Puccetti C](#), [Lanari M](#), [Farina A](#), [Lazzarotto T](#), [Rizzo N](#).

Department of Obstetrics and Gynecology, St. Orsola Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy.

FIGURE 1

Ultrasound findings in pregnant women with CMV primary infection with respect to the presence or absence of CMV infection in fetus or neonate



## Management of Pregnancies with Confirmed Cytomegalovirus Fetal Infection

**Table 1.** Fetal US abnormalities related to CMV congenital infection

Non-CNS abnormalities	CNS abnormalities
Intrauterine growth retardation	Microcephaly
Hydrops	Hydrocephaly
Ascites	Ventriculomegaly
Pericardial effusion	Increased periventricular echogenicity
Pleural effusion	Calcifications
Skin edema	Periventricular pseudocysts
Hyperechogenic bowel	Intraventricular synechiae
Hepatomegaly-splenomegaly	Malformations of cortical development: lissencephaly-pachygyria, oligo-/pachygyria, polymicrogyria, schizencephaly
Liver calcifications	Cerebellar abnormalities: vermian hypoplasia, cerebellar hemorrhage, calcifications, cysts
Placentomegaly	
Oligohydramnios/anhydramnios	
Polyhydramnios	

- ◇ 2
- ◇ 3
- ◇ 4
- ◇ 5



- ◇ 4
- ◇ 5
- ◇ 6



HDD:93% Free

Precision A Pure+ T



10C3  
diffT6.0  
24 fps  
G:74  
DR:65  
A:4  
P:1

T

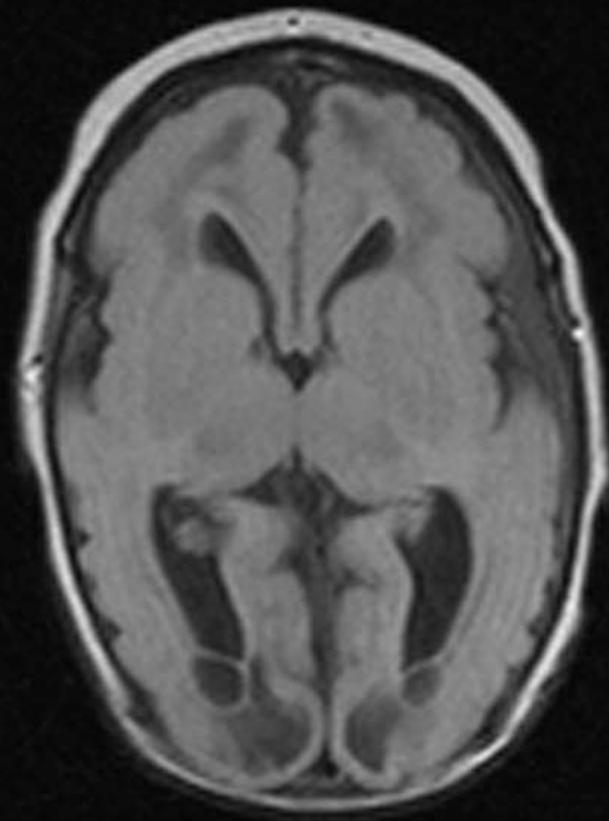
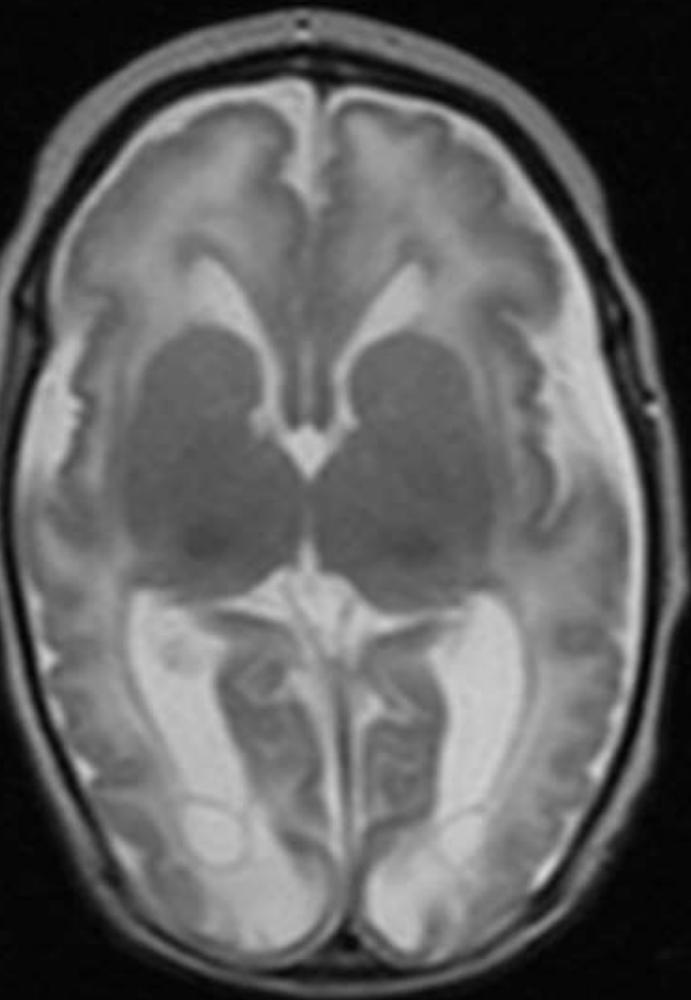


0

5

9.5

M  
1.4  
100  
diffT6.  
24 fp  
G:74  
DR:68  
A:  
P:



PHL

PHL

# LABOR ENDERS

0174-5386019  
Termin 16.4.15  
MEL.

Prof. Dr. med. Gisela Enders & Kollegen MVZ - Medizinische Diagnostik

Labor Prof. Gisela Enders MVZ GbR · Rosenbergstraße 85 · 70193 Stuttgart

Herrn CA Prof.  
Dr. med. Matthias Meyer-Wittkopf  
Pränatalmedizin/Ultraschall

Frankenburgstr. 31  
48431 Rheine



QA: 51  
Tel.: 0441/4037649  
Fax: .....

Befundbericht Seite: 1 von 1

Labnr.: 13030169	Diagnose/Symptome: Plazentabiot	Geb.-Datum [w]: 02.11.1988	Kasse: AOKL	Ihre Nummer:	LABOR ENDERS 1801 Stuttgart · Postfach 208 1803 Stuttgart · Postfach 973 Helmke-Strasse 1 · 0716357-0 Tel. (Zentrale) 0716357-222 Fax (Zentrale) 0716357-202 Frau Dr. Prof. Enders 0716357-200 Internet www.labor-enders.de Erstbefund vom 10.04.15	Normwert: Einheit
Materialeingang: 10.04.15 09:35	Nachweis: Probe 1	Befund vom 09.04.15	Vorwert: am	an	2,6 Mio. IU/ml	
Angaben zum Material: ca. 0,2ml Plazentabiot in Spritze	CHW DNA detection Limit: 125 IU/ml	PCR positiv				

Mit freundlichen Grüßen

*Handwritten signature*

# LABOR ENDERS

Prof. Dr. med. Gisela Enders & Kollegen MVZ - Medizinische Diagnostik

Labor Prof. Gisela Enders MVZ GbR · Rosenbergstraße 85 · 70193 Stuttgart

Herrn CA Prof.  
Dr. med. Matthias Meyer-Wittkopf  
Pränatalmedizin/Ultraschall

Frankenburgstr. 31  
48431 Rheine

ANERKANNTE ANS  
BIR DI (DAKKS) EMA,  
10093 und CAP



QA: 51F  
Tel.: 0441/4037649  
Fax: .....

Befundbericht Seite: 1 von 1

Labnr.: 13030167	Diagnose/Symptome: Fruchtwasserentnahme	Geb.-Datum [w]: 02.11.1988	Kasse: AOKL	Ihre Nummer:	LABOR ENDERS 1801 Stuttgart · Postfach 208 1803 Stuttgart · Postfach 973 Helmke-Strasse 1 · 0716357-0 Tel. (Zentrale) 0716357-222 Fax (Zentrale) 0716357-202 Frau Dr. Prof. Enders 0716357-200 Internet www.labor-enders.de Erstbefund vom 10.04.15	Normwert: Einheit
Materialeingang: 10.04.15 09:34	Nachweis: Pränatale Diagnostik	Befund vom 09.04.15	Vorwert: am	an	39,96 Mio. IU/ml	
Angaben zum Material: ca. 0,2ml, leicht grünlich, RT	CHW DNA detection Limit: 125 IU/ml	PCR positiv				

Pränatale Infektion mit CHW.

Mit freundlichen Grüßen

*Handwritten signature*



## Management of Pregnancies with Confirmed Cytomegalovirus Fetal Infection

Guillaume Benoist<sup>a,b</sup> Marianne Leruez-Ville<sup>c</sup> Jean François Magny<sup>d</sup>  
François Jacquemard<sup>e</sup> Laurent J. Salomon<sup>a</sup> Yves Ville<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Obstetrics and Maternal-Fetal Medicine, GHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris, <sup>b</sup>Department of Obstetrics and Maternal-Fetal Medicine, CHU Caen, Caen, and <sup>c</sup>Department of Virology, GHU Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Descartes, <sup>d</sup>Department of Neonatology, Institut de Pédiatrie, and <sup>e</sup>Department of Obstetrics and Maternal-Fetal Medicine, CH Poissy, Université Paris Ouest, Paris, France

US allein ist zu wenig !!

0.17). **Discussion:** Amniocentesis is too infrequently used and should be encouraged. The results of MRI and FBA are often not taken into account in the final decision concerning TOP. Guidelines are needed to clarify the management of CMV seroconversion during pregnancy.

© 2015 S. Karger AG, Basel

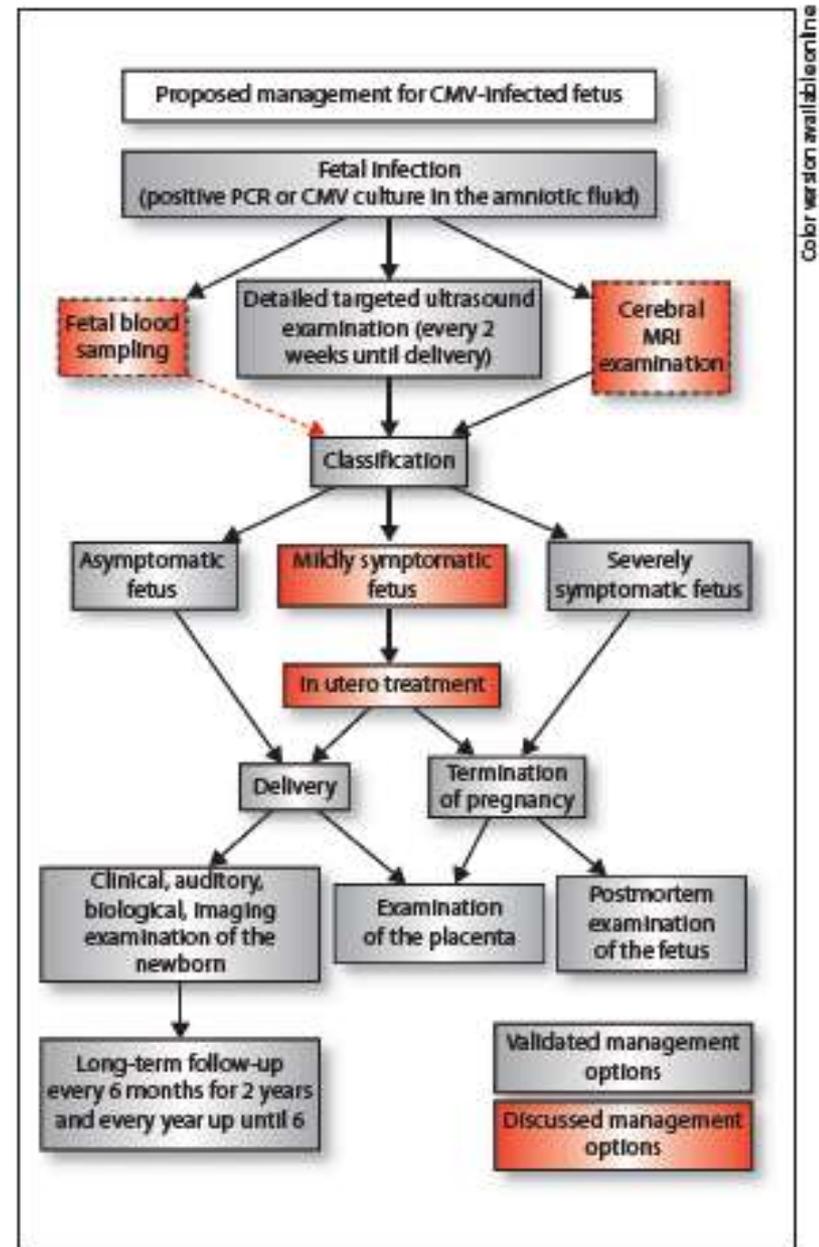


Fig. 1. Proposed management for CMV fetal infection.

TABLE 1

## Main inclusion criteria

At least 1 extracerebral abnormality compatible with fetal CMV infection

Fetal growth restriction <sup>42</sup>
Abnormal amniotic fluid volume
Ascites and/or pleural effusion
Skin edema
Hydrops
Placentomegaly >40 mm <sup>43</sup>
Hyperechogenic bowel <sup>a</sup>
Hepatomegaly >40 mm <sup>44</sup>
Splenomegaly >30 mm <sup>45</sup>
Liver calcifications

And/or 1 isolated cerebral abnormality

Moderate isolated ventriculomegaly (<15 mm)
Isolated cerebral calcification
Isolated intraventricular adhesion
Vasculopathy of lenticulostriate vessels

And/or laboratory findings of generalized CMV infection in fetal blood

Fetal viremia >3000 copies/mL
Fetal platelet count <100,000/mm <sup>3</sup>

All ultrasound examinations leading to inclusion in study were reviewed by principal investigator at each center. Measurements of spleen, liver, and placenta were standardized according to literature.<sup>43-45</sup>

CMV, cytomegalovirus.

<sup>a</sup> Since diagnosis of hyperechogenic bowel can be subjective and associated with high interobserver and intraobserver variability, diagnosis of hyperechogenic bowel was only considered for grade-2 or grade-3 hyperechogenic bowel<sup>46</sup>; this semiquantitative analysis was chosen to limit subjectivity sometimes associated with ultrasound findings.

Leruez-Ville et al. *In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol* 2016.

## Original Research

## OBSTETRICS

## In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study

Marianne Leruez-Ville, MD, PhD; Idir Ghout, MSc; Laurence Bussi eres, PhD; Julien Stimemann, MD, PhD; Jean-François Magny, MD; Sophie Couderc, MD; Laurent J. Salomon, MD, PhD; Tiffany Guilleminot, BA; Philippe Aegerter, MD, PhD; Guillaume Benoist, MD, PhD; Norbert Winer, MD; Olivier Picone, MD, PhD; François Jacquemard, MD; Yves Ville, MD, FRCOG

TABLE 2

## Main exclusion criteria

Presence of at least 1 severe cerebral ultrasound abnormality among following:

Ventriculomegaly $\geq 15$ mm
Periventricular hyperechogenicity
Hydrocephaly
Microcephaly <3 SD
Mega-cisterna magna >10 mm
Vermian hypoplasia
Porencephaly
Lissencephaly
Periventricular cysts
Abnormal corpus callosum

Or absence of any ultrasound feature of infection or laboratory abnormality in fetal blood

Leruez-Ville et al. *In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol* 2016.



- ▶ Muttermilch-Ernährung vom 19. Jahrhundert bis heute
- ▶ BMI der Schwangeren und CRP des Neugeborenen
- ▶ Totgeburtenrate in einer deutschen Großstadt



Organ der  
Deutschen Gesellschaft  
für Perinatale Medizin

This journal is indexed in  
PubMed, Current Contents,  
EMBASE and SCOPUS

 **Thieme**

## Fetale Therapie

### Valacyclovir bei CMV-Infektion

Leruez-Ville M, Ghout I, Bussi eres L et al.  
In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with [...]. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 462.e1–462.e10

### Fazit

Nach diesen Daten könnte die hoch dosierte Behandlung mit Valaciclovir die Folgen einer kongenitalen CMV-Infektion deutlich mildern, meinen die Autoren. Die Kinder dieser Kohorte werden nun weiter bis zum Alter von 5 Jahren überwacht, sowohl im Hinblick auf späte Manifestationen der Infektion als auch auf die Entwicklung der Befunde bei den 7 symptomatischen Kindern. Die Haupteinschr ankung dieser Studie ist die fehlende Randomisierung; allerdings war ein randomisiertes Design für diese Fragestellung nicht möglich, da die meisten Schwangeren die zufällige Zuweisung zur Therapie – oder eben Nicht-Therapie – abgelehnt hatten.

Schwangerschaftswoche 6.4



**INFEKTIONS DIAGNOSTIK**

Cytomegalie IgG-AK	positiv				CMIA	negativ	
	56.50	0.40	7.11.16		CMIA	< 6.00	AE/ml
Cytomegalie IgM-AK	positiv				CMIA	negativ	
	10.48	0.13	7.11.16		CMIA	< 0.85	Index
Cytomegalie IgM-AK Bestätigung	2.6				ELFA	< 0.7	Index
CMV IgG-AK Avidität	21.3				CMIA		%

< 50 % niedrige Avidität  
 50.0 - 59.9 % Grauzone  
 >= 60 % hohe Avidität

Serologie wie im Verlauf einer kurzzeitig bestehenden, akuten CMV Infektion.  
 Eine mögliche CMV-Hyperimmunglobulintherapie (Cytotect) ist in diesem frühen Stadium möglich, der Erfolg dieser Therapie ist bislang noch nicht evidenzbasiert. Da in mehr als 90% aller konnatalen CMV Infektionen zum Zeitpunkt der Geburt beim Neugeborenen keine Symptome zu finden sind, ist trotzdem in diesen Fällen der betreuende Kinderarzt nach der Geburt hinsichtlich der CMV Infektion zu unterrichten.

Toxoplasma gondii IgG-AK	negativ				CMIA	negativ	IE/ml
	0.10				CMIA	< 1.60	IE/ml
Toxoplasma gondii IgM-AK	negativ				CMIA	negativ	Index
	0.39				CMIA	< 0.50	Index

siehe Folgeseite



Anlässlich einiger  
Nachfragen bitte beachten:  
Cytotec CP nicht mit  
Cytotec (Misoprostol)  
verwechseln!

update: Juli 06, Sep. 06, Nov. 06, Jan. 07; Feb. 07,  
Juni 07, Aug 07, Okt. 08, Nov. 08, Jan. 09, Mai 10

## MERKBLATT

### PRÄVENTIONS-Schema Labor Prof. Enders für die

### „off-label“-Gabe von CMV-Hyperimmunglobulin (Cytotec® CP, Biotest) im HEILVERSUCH bei primärer Cytomegalievirus (CMV)-Infektion in Schwangerschaft

An Schwangere mit **gesicherter CMV-Primärinfektion** kann eine intravenöse „off-label“-Cytotec® CP-Gabe in Form eines Heilversuchs z. B. nach dem von uns erarbeiteten Schemas mit Durchführung der Diagnostik im Labor Prof. G. Enders in Stuttgart erfolgen. **Beachte:** Die bisher von uns in enger Zusammenarbeit mit Kollegen/-innen durchgeführten Heilversuche mit off-label Cytotec®CP-Gabe in Schwangerschaft kamen auf ausdrücklichen Wunsch informierter Patientinnen zustande und variieren deshalb in verschiedenen Aspekten (z. B. Zeitpunkt der Diagnose der mütterlichen Primärinfektion; Intervall zwischen mütterlichen Infektionszeitpunkt und Cytotec®CP-Gabe). Diese Aspekte sind in der angelaufenen, randomisierten 5-Länder Multicenter-Studie einheitlich definiert.

**„off-label“-Behandlung:** Die europäische (EMA) und die US-amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) haben dem Präparat Cytotec® CP für die Indikation „Behandlung von CMV-Infektionen während der Schwangerschaft“ den Status eines „Orphan drug“ zuerkannt (EMA am 31.10.06; FDA Anfang Januar 07). Da dies aber keine Zulassung für diese Indikation darstellt, ist die Gabe von Cytotec® CP in der Schwangerschaft eine „off-label“-Behandlung.

Diagnose: v.a. akute CMV-Infektion.

Materialeingang : 21.12.16 07:41

Entnahme : 19.12.16

Endbefund vom 21.12.16

Nachweis	Test	Befund	Vorbefund vom :	Normwert	Einheit
----------	------	--------	-----------------	----------	---------

OD (Fortw.): -Labor auswärts vom 12.12.16:  
 CMV IgM 28 U/ml positiv (>22)  
 CMV Avid. 24% (<40=niedrig)

SSW: 8  
 SSW-Tap: 5

Vollblut vom 19.12.16

CMV-AK IgG (Enzygnost)	EIA	6236	1) 5393	12.12.16	< 200	mPEIU/ml
CMV-AK IgM (Medac)	ELA	grenzwertig				
IgM-Index		1.2			< 0.9	Index
CMV-IgG recombine		positiv				
Summe Punkte		15				
IE1		+++				
CM2		+++				
p150		+++				
(p65)		+++				
(gB1)		+++				
gB2		+++				
CMV-IgG-recombine Avidität (IE1, CM2, p150, gB2)		niedrig				
CMV-IgG-Avidität Vidas (AU)	ELFA	29	2) 24	12.12.16		%



IgM-Index	1.2		
CMV-IgG recombLINE	positiv		
Summe Punkte	15		
IE1	+++		
CM2	+++		
p150	+++		
(p55)	+++		
(gB1)	+++		
gB2	+++		
CMV-IgG-recombLINE Avidität (IE1, CM2, p150, gB2)	niedrig		
CMV-IgG-Avidität Vidas (AU) ELFA	29	2) 24	12.12.16

Interpretation :

- 1) kürzliche Infektion mit CMV.
- 2) Aviditätsindex (Vidas) <40%:

Die serologischen Befunde sprechen für eine Primärinfektion mit CMV,  
die bereits mindestens 6-8 Wochen zurückliegt.  
Bitte telefonische Rücksprache.

**MDK****MEDIZINISCHER DIENST  
DER KRANKENVERSICHERUNG  
WESTFALEN-LIPPE**

MDK Westfalen-Lippe, Roddestr. 12, 48153 Münster

**Techniker Krankenkasse  
Fachzentrum Ambulante Leistungen**

20905 Hamburg

Medizinischer Dienst  
der Krankenversicherung  
Westfalen-LippeMedizinischer Dienst der  
Krankenversicherung  
Westfalen-Lippe  
Begutachtungs- und Beratungsstelle  
Roddestr. 12  
48153 Münster  
Tel: 0251/48476-0  
Fax: 0251/48476-48Postfach: 55 30  
Plz Postf.: 48030

Digitalisiert von der TK

28.12.2016 / G.W.

48291 Telgte

## Sozialmedizinisches Gutachten Kurzinformation

Anlaß: Zulassungsüberschreitender Arzneimitteleinsatz

Gutachten: Erstgutachten  
(Aktenlage in der Beratungsstelle)

Begutachtungsdatum: 28.12.2016

Ergebnis: **Medizinische Voraussetzungen für Leistungsgewährung / zur Verordnung  
nicht erfüllt**

Alle weiteren Informationen entnehmen Sie bitte dem beiliegenden Gutachten.

Mit freundlichem Gruß

MDK-Beratungsstelle Münster



Techniker Krankenkasse, 20905 Hamburg

**Fachzentrum  
Ambulante Leistungen**

20905 Hamburg

Viktoria Mund  
Tel. 040 - 46 06 62 01 50  
Fax 040 - 460 66 20 09

Geschäftszeichen  
W767339585 S608022

16. Januar 2017

**Arzneimittel außerhalb der zugelassenen Indikation**

Guten Tag Frau [REDACTED]

vielen Dank für unser Telefonat. Wie ich Ihnen bereits mitgeteilt habe, haben wir für Sie geklärt, ob wir die Kosten für das Medikament Cytotec übernehmen können.

Wir kommen unter sozialmedizinischen Aspekten zu dem Ergebnis, dass die Anwendung von Cytotec bei Ihnen nachvollzogen werden kann. Wir übernehmen daher die Kosten bis zum 28. Februar 2017.

Für Ihre Behandlung wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Falls Sie Fragen haben, rufen Sie mich einfach an. Ich bin gern für Sie da.

Freundliche Grüße

Thomas Grunst  
Kundenberater

## REVIEW

# Perinatal outcome after maternal primary cytomegalovirus infection in the first trimester: a practical update and counseling aid

Lisa Hui<sup>1,2,4\*</sup> and Gillian Wood<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Perinatal Medicine, Mercy Hospital for Women, Heidelberg, VIC, Australia

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia

<sup>3</sup>Department of Infectious Diseases and Microbiology, Austin Health, Heidelberg, VIC, Australia

<sup>4</sup>Public Health Genetics, Murdoch Children's Research Institute, Parkville, VIC, Australia

\*Correspondence to: Lisa Hui. Email: lishui77@gmail.com

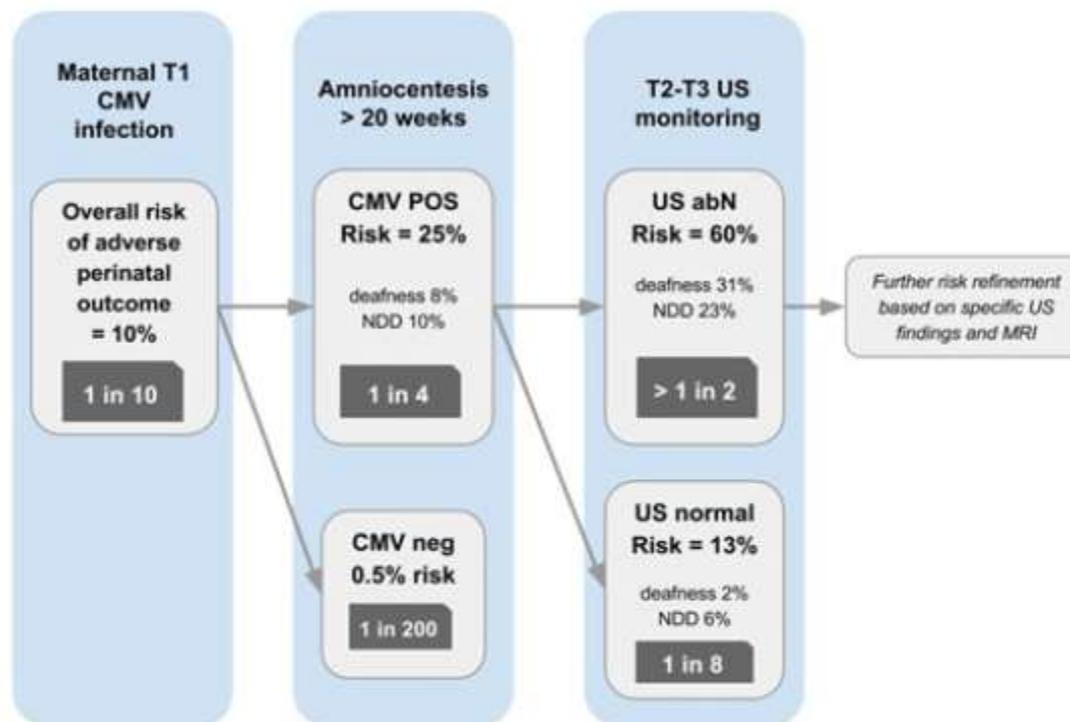


Figure 2 Risk of adverse perinatal outcome at each of three stages of counseling derived from Figure 1 (see main text for detailed explanation). Adverse perinatal outcome includes neurodevelopmental delay, any auditory damage, termination of pregnancy, and neonatal death; 'deafness' was defined as complete unilateral or bilateral hearing loss (as per Lipitz *et al.*17). T1, first trimester; T2, second trimester; T3, third trimester; US, ultrasound; US Abn, abnormal ultrasound; NDD, neurodevelopmental delay; POS, positive; NEG, negative

10:07:32 am

5C2 36Hz

H5.0MHz 100mm

NTHI OB

88dB T2/+1/2/ 4

Gain= 14dB  $\Delta=2$

Store in progress

0:15:24



Fallbeispiel  
Frühjahr 2005

# Zusatzdiagnostik und Bewertung

IgG Avidity / Neutralisationstest zur Differenzierung primäre/frühe bzw. Älter oder rekurrende Infektion und Feststellung des Infektionszeitpunktes


 Universität Bern  
**Klinische Mikrobiologie**  
 Institut für Infektionskrankheiten


 Endbefund  
 05.10.2005

---

eBefund Kontrolle

I 1421 NEOF Neonstologie  
 Frauenklinik / Inselspital  
 Postfach  
 3010 Bern  
 33/21424 /t

*LP Ende Nov.*

Seite 1 / 1

Auftrag	1299177	1299176	1258591 T	
Material	Serum	Serum	Blut	
Entnahme	22.02.2005	06.04.2005	24.05.2005	
Eingang	07.09.2005	07.09.2005		
	Wert Interpretation	Wert Interpretation	Wert Interpretation	Grenze Einheit
<b>Serologie</b>				
<b>Antikörper</b>				
<b>Cytomegalovirus (CMV)</b>				
IgG EIA	185 POSITIV	180 POSITIV	233 POSITIV	5 AE/ml
IgG Avidität	0.47		0.82	0.8 Index
<i>Eine CMV IgG-Avidität &gt;0.8 spricht für eine vor &gt;3 Monaten erworbene Infektion, Eine CMV IgG-Avidität von &lt;0.2 spricht für eine innerhalb der letzten 3-4 Monate erworbene Primärinfektion.</i>				
IgM EIA (Vidas)	2.1 POSITIV	1.3 schwach positiv	1.2 grenzwertig	0.8 Index
<b>Probenaufbewahrung</b>				
Serothek				
keine Serothekprobe verfügbar				
Beachte Entnahmedaten!				
Frau C. Maier, Assistentin				
<small>Wir verweisen auf das aktuelle Vademecum der Abteilung für Klinische Mikrobiologie mit Angaben über Probenwahl, -entnahme, und -transport, Untersuchungsnehmer sowie Stichprobenrelevanz. Die analytische Zuverlässigkeit (Messunsicherheit) kann nachgefragt werden. Der vorliegende Befund darf nur als Ganzes kopiert werden. Die öffentliche Verwendung einzelner Resultate ist unter Gültigkeitsangabe erlaubt.</small>				



*Ugole*

**Befund Kontrolle**

*Frau Böhlen*

I 1421 NEOF Neonatologie  
Frauenklinik / Inselspital  
Postfach

3010 Bern

33/21424 /t

*Fax: 21434*

Seite 1 / 1

Auftrag	Eingang	Entnahme	Material
1300929	13.09.2005	24.05.2005	Fruchtwasser Lagerung im Kühlschrank



Wert	Interpretation	Grenze	Einheit
------	----------------	--------	---------

### Viren

#### Nukleinsäuresequenzen

##### Cytomegalovirus (CMV)

Real time PCR quantitativ

393570

Kopien/ml

*Der lineare Messbereich dieser Methode liegt zwischen etwa 100 und 10'000'000 Kopien/ml.*

Real time PCR qualitativ

POSITIV

#### Kurzkultur & Antigennachweis (shell vial)

Cytomegalovirus (CMV)

negativ

#### Zellkultur

Cytomegalovirus (CMV)

Die Zellkulturen für den Virusnachweis sind angelegt worden; sie werden während 2 Wochen inkubiert. Ein weiterer Bericht erfolgt nur im positiven Fall.

### Probenaufbewahrung

#### Molekularbiologie

*Das Probenmaterial wird eingefroren und steht für spätere Untersuchungen zur Verfügung.*

Die Probe wurde seit 24.05.05 im Kühlschrank gelagert. Dies erklärt die Diskrepanz zwischen den Resultaten der CMV-PCR und den Kurzkulturen.

Frau J. Schöpfer, Assistentin

*J. Schöpfer*

*Wir verweisen auf das aktuelle Vademecum der Abteilung für Klinische Mikrobiologie mit Angaben über Probenwahl, -entnahme, und -transport, Unterauftragsnehmer sowie Stichprobenrelevanz. Die analytische Zuverlässigkeit (Messunsicherheit) kann nachgefragt werden. Der vorliegende Bericht darf nur als Ganzes kopiert werden. Die öffentliche Verwendung einzelner Resultate ist unter Quellenangabe erlaubt.*

Kopie

I 9312 IPMK G1 NORD

Intensivpfleg KiKli

FK B3

Dr. Liniger

3010 Bern

179/24803

Seite 1/1

Auftrag	Eingang	Entnahme	Material
1298486	05.09.2005		Urin aus Säckli



Wert Interpretation

Grenze Einheit

### Viren

#### Nukleinsäuresequenzen

Cytomegalovirus (CMV)

Real time PCR quantitativ

55100000

Kopien/ml

#### Kurzkultur & Antigennachweis (shell vial)

Cytomegalovirus (CMV)

Resultat folgt

Frau Dr. med. M.T. Barbani, Assistenzärztin

Wir verweisen auf das aktuelle Vademecum der Abteilung für Klinische Mikrobiologie mit Angaben über Probenwahl, -entnahme, und -transport, Unterauftragsnehmer sowie Stichprobenrelevanz. Die analytische Zuverlässigkeit (Messunsicherheit) kann nachgefragt werden. Der vorliegende Bericht darf nur als Ganzes kopiert werden. Die öffentliche Verwendung einzelner Resultate ist unter Quellenangabe erlaubt.

Z: 405.5, B: 811.0

Seq. 11201\_203

Schicht: 5 mm

Pos.: 56.2967

TR: 1100

TE: 119

MZ: 1

HFDL

FOV: mm

Bild-Nr.: 21

Bild 21 von 28

26.07.2005, 20:18:38

FP

Universitätsspital Bern  
Hôpital universitaire de Berne

**INSELSPITAL**  
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN  
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE

3010 Bern, 28.07.2005/BOHKSC

Institut für Diagnostische, Interventionelle  
und Pädiatrische Radiologie  
der Universität Bern, DRNN

Inselspital Bern  
Departement DRNN  
Allg. Diagnostische Radiologie

Direktor: Prof. Dr. med. P. Vock  
Telefon: 031 632 24 34  
Fax: 031 632 05 70

#### FETALE MRT VOM 27.07.2005

##### INDIKATION:

Ursprünglich vergrösserte Cisterna magna und minimale Ventrikulomegalie am 24.05.2005. Damals Grösse der Cisterna magna 1,2 x 2,6 cm. Rückbildung im Ultraschall auf den 07.07.2005. Cisterna cerebellomedullaris weiterhin 15 mm breit. Blutung? Kortexdifferenzierung? Weitere Anlageanomalien oder Fehlbildungen?  
Teilnahme im Rahmen der Studie fetales MRI (Dr. Frei, Frauenklinik)  
Fec. Dr. Bonel DIPR, Dr. Spreng DIN

##### BEFUND:

Untersuchung in LSL. Normale Anlage an der Plazenta mit zentraler Insertion einer normalen Nabelschnur. Die Plazenta ist vor allem dorsal und apikal gelegen. Kein Ureterstau bei der Mutter.  
**ZNS:** Weiterhin weite Cisterna magna, ca. 15 mm breit. Regelrechte Anlage des Balkens. Regelrechte Anlage des Cerebellums sowie des Cerebrums mit beiden symmetrischen Hemisphären. Balken dargestellt. Kein Anhalt für eine kortikale Differenzierungsstörung. Innere und äussere Liquorräume ansonsten normal weit. Keine dysrhapische Störung, regelrechte Anlage des Spinalkanals ohne Anhalt für eine Myelomeningozele. Kein Anhalt für eine zerebrale Blutung. In der Diffusion kein Anhalt für eine zerebrale oder cerebelläre Ischämie.  
**Thorax:** Normal angelegtes Herz, keine Zeichen einer Malformation der grossen Gefässe. Kein Anhalt für eine Lungensequestration. Keine Pleuraergüsse beidseits.  
**Abdomen/Becken:** Normale Anlage von Leber, Milz und Nieren beidseits. In der Diffusionssequenz offensichtlich funktionfähige Nieren beidseits. Blase gefüllt. Regelrechte Darstellung des Darmes. Kein Anhalt für eine Omphalozele. Kein Anhalt für freie Flüssigkeit.  
**Skelett und Extremitäten:** Kein Anhalt für eine Anomalie. Regelrechte Mobilität, kein abnormes Bewegungsmuster feststellbar.

##### BEURTEILUNG:

Persistierend weite Cisterna magna mit einer Grösse von ca. 15 mm ohne zwingende pathologische Wertigkeit. Im Übrigen kein Anhalt für eine Anlagestörung.

Mit bestem Dank für die Zuweisung und freundlichen Grüssen

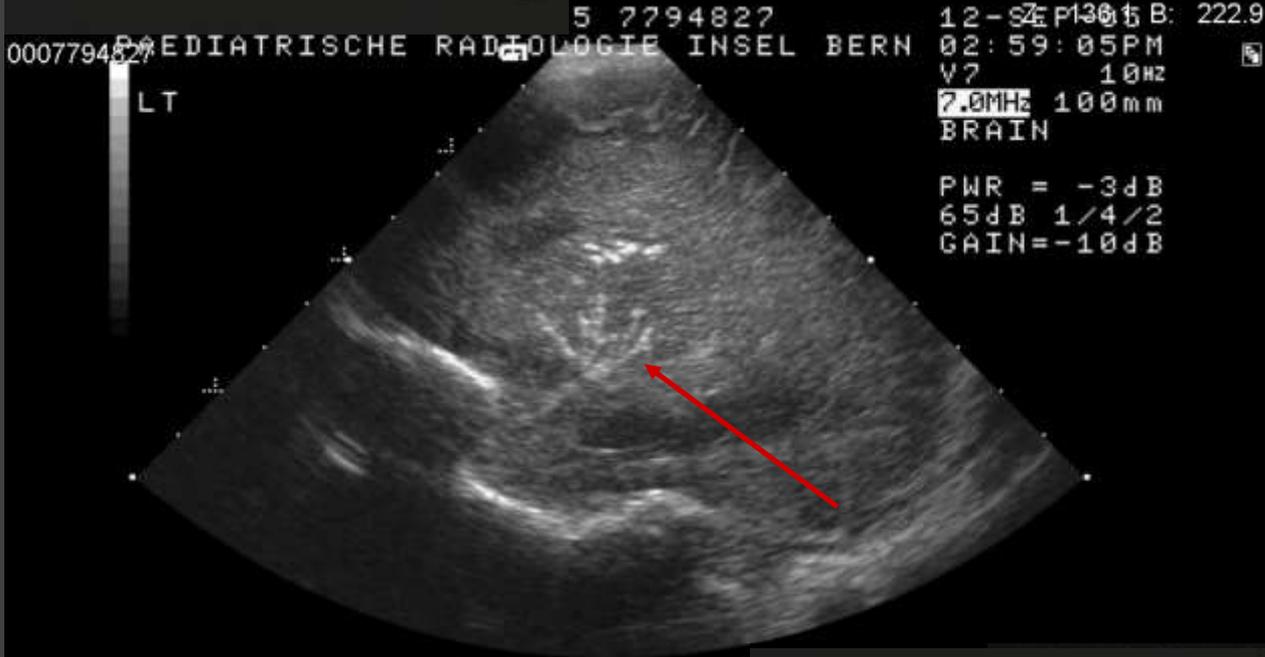
Dr. med. H.M. Bonel, OA

Dr. med. Adrian Spreng AA

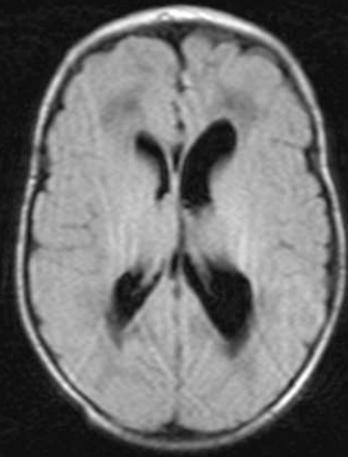
# Befunde bei Geburt

1. Petechien an Gesicht und Oberarmen
2. Thrombozytopenie
3.  $\gamma$ GT-Erhöhung
4. Splenomegalie
5. Erweiterung der Cisterna cerebello-medullaris
6. St.n. Grad I Hirnblutung



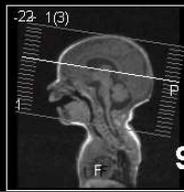


0007794827  
Seq: \*tir2d1\_31  
Schicht: 5 mm  
Pos.: 33.1469  
TR: 9190  
TE: 119  
MZ: 2



HFS  
FOV: mm  
Bild-Nr.: 14  
Bild 14 von 22

04.10.2005, 13:05:35



# Zytomegalievirus-Primärinfektion in der Schwangerschaft

Horst Buxmann, Klaus Hamprecht, Matthias Meyer-Wittkopf, Klaus Friese

**Danke für Ihre Aufmerksamkeit !**

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** In 0,5–4 % der Schwangerschaften durchläuft die werdende Mutter eine Primärinfektion mit dem humanen Zytomegalievirus (HCMV). Eine fetale HCMV-Infektion im ersten oder zweiten Trimenon kann zu komplexen post-enzephalitischen Beeinträchtigungen des kindlichen Gehirns mit der Folge von statomotorischer sowie mentaler Retardierung, zerebraler Lähmung, Epilepsie, Netzhautdefekten und progredienten Hörverlusten führen.

**Methode:** Die Arbeit basiert auf einer selektiven Literaturrecherche in PubMed mit den Suchbegriffen „cytomegalovirus and pregnancy“ oder „congenital cytomegalovirus“ im Zeitraum von Januar 2000 bis Oktober 2016.

**Ergebnisse:** Etwa 85–90 % aller HCMV-infizierten Neugeborenen sind bei Geburt asymptomatisch. Die wesentlichsten Langzeitfolgen sind Hörstörungen, die sich bei etwa 8–15 % dieser Kinder entwickeln. Hygienemaßnahmen können das Risiko einer HCMV-Primärinfektion in der Schwangerschaft um 50–85 % senken. In einer ersten randomisierten kontrollierten Studie (RCT) zur passiven Immunisierung mit einem HCMV-spezifischen Hyperimmunglobulinpräparat (HIG) fand sich ein tendenziell geringeres Risiko einer kongenitalen Übertragung des Virus (Verum: 30 %, Placebo: 44 %;  $p = 0,13$ ). In der nichtrandomisierten Initialstudie zeigte sich hingegen ein deutlicher Effekt von HIG

(16 % versus 40 %;  $p = 0,02$ ). Im RCT wurden unter HIG häufiger fetale Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit (13 % versus 2 %;  $p = 0,06$ ) festgestellt. Eine weitere Therapieoption ohne Zulassung besteht in der Gabe von Valaciclovir.

**Schlussfolgerung:** Eine Beratung hinsichtlich hygienischer Maßnahmen kann bei derzeit fehlender Verfügbarkeit einer aktiven Vakzinierung den größten Beitrag zur Prävention kongenitaler HCMV-Infektionen leisten. Darüber hinaus wird in der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) die Bestimmung des HCMV-Serostatus empfohlen. Weitere randomisierte Studien sowohl mit HIG als auch mit Valaciclovir sind zwingend erforderlich, um Optionen zur Prävention und Therapie der kongenitalen HCMV-Infektion zu evaluieren.

**P**athologen entdeckten erstmals im 19. Jahrhundert vergrößerte Zellen mit intranukleären sowie zytoplasmatischen Einschlüssen (Eulenaugenzellen) in Speicheldrüsen, Lungen, Nieren und Lebern von togeborenen Föten. Das humane Zytomegalievirus (HCMV), nach neuerer Nomenklatur auch humanes Herpesvirus-5 (HHV-5), ist ein doppelsträngiges, behülltes DNA-Virus aus der Familie der Herpesviridae.

## Methode

Die Arbeit basiert auf einer selektiven Literaturrecherche. Als Datenbasis wurde PubMed mit den Suchbegriffen „cytomegalovirus and pregnancy“ oder „congenital cytomegalovirus“ im Zeitraum vom 1. 1. 2000 bis 1. 10. 2016 verwendet. Folgende Literaturstellen gehen darüber hinaus: 30, e1, e2, e10–e13, e18, e21, e28. Fallberichte wurde nicht eingeschlossen.

## Natürliche Übertragungswege

HCMV wird durch Schmierinfektion, also direkten Kontakt von Schleimhäuten mit infektiösen Körperflüssigkeiten wie Nasensekret, Speichel, Tränenflüssigkeit, Harn, Genitalsekreten oder Muttermilch übertragen (1). Nach der Infektion repliziert das Virus zunächst in Epithelzellen der Eintrittspforte und breitet sich danach auf hämatogenem Weg in eine Vielzahl von Organen und Zelltypen einschließlich den Zytotrophoblastzellen der Plazenta aus (1). Nach der akuten virämischen Phase, die bei nur 5–20 % der immunkompetenten Personen von unspezifischen grippeähnlichen Allgemeinsymptomen begleitet ist, persistiert HCMV lebenslang im Infizierten. Das

