

Expertenbrief Nr. 73

(siehe auch: http://sggg.ch/de/members_news/1005)Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. med. Daniel Surbek

gynécologie Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique
suisse Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia

Zytomegalievirus (CMV) und Schwangerschaft

Die kongenitale CMV-Infektion ist die häufigste Ursache infektionsbedingter, angeborener Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen (v. a. Taubheit und psychomotorische Retardierung) und kann zu intrauterinem/neonatalem Tod führen. Im neuesten Expertenbrief werden aktuelle Erkenntnisse zu Prävalenz, Risiko, Präventions- und Therapiemöglichkeiten aufgezeigt.

L. Schäffer, N. Ochsenbein, M. Boulvain, D. Baud, L. Raio,
A. Duppenhaler*, B. Martinez de Tejada, S. Iff**, S. Tercanli,
D. Surbek

Akademie für fetomaternalen Medizin, SGGG

* Pädiatrische Infektiologie, Inselspital Bern

** Staatssekretariat für Wirtschaft (SECO)

Zusammenfassung

- Die kongenitale CMV-Infektion ist die häufigste Ursache infektionsbedingter, angeborener Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen.
- Wichtigster Risikofaktor für eine mütterliche Serokonversion ist der enge Kontakt zu Kleinkindern < 4 Jahre.
- Das Risiko für eine vertikale Transmission ist relativ hoch und abhängig vom Gestationsalter. Gemäss aktuellen Daten setzt eine Infektionsübertragung bis zur 12. bis 14. SSW den Fetus einem hohen Risiko für Folgeerscheinungen aus, während dieses Risiko bei einer späteren Übertragung eher gering scheint.
- Alle Schwangeren und alle Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten so früh wie möglich über die Risiken für eine CMV-Infektion informiert und über die Empfehlungen zur Infektionsvorbeugung mittels Hygienemassnahmen aufgeklärt werden. Ausserdem müssen sie über die Möglichkeit, den CMV-Serostatus kurz vor oder in der Frühschwangerschaft zu bestimmen, informiert werden. Die Vor- und Nachteile, den Serostatus zu kennen, müssen mit der Frau diskutiert werden, damit sie bewusst entscheiden kann. In diesen Entscheid muss auch das spezifische CMV-Risiko der Schwangeren einfließen (enger Kontakt mit Kleinkindern < 4 Jahre zu Hause oder am Arbeitsplatz oder vermutete Exposition).
- Im Falle einer (vermuteten) CMV-Infektion in der Schwangerschaft muss die weitere Betreuung durch einen Spezialisten in fetomaternalen Medizin erfolgen. Gemäss neueren Studien gibt es effektive Behandlungsoptionen, die das Risiko für eine vertikale Übertragung in der Frühschwangerschaft vermindern sowie das Outcome infizierter Feten verbessern.
- Ein generelles Beschäftigungsverbot für Schwangere aus Risikopopulationen ist nicht empfohlen und nur indiziert, wenn die erforderlichen Hygienemassnahmen aus betrieblichen Gründen nicht eingehalten werden können. Diese Massnahme kann sich auf das erste Trimenon beschränken.
- Bei Verdacht oder Bestätigung einer CMV-Infektion während der Schwangerschaft muss eine Abklärung des Neugeborenen durch einen Neonatologen/Pädiater stattfinden (Bestätigung der CMV-Infektion mittels PCR im Urin in den ersten 3 Lebenswochen).

Bei einer mütterlichen Erstinfektion (Primärinfektion) bestehen je nach Gestationsalter intrauterine Transmissionsraten von zirka

- 5% präkonzeptionell (bis 3 Monate)
- 21% perikonzeptionell (4 Wochen vor bis 6 Wochen nach der letzten Periode)
- 37% im ersten Trimenon und
- bis 66% im dritten Trimenon.

Auch CMV-Reaktivierungen und Reinfektionen (nicht Primärinfektion) können eine intrauterine Infektion verursachen. Die genauen vertikalen Transmissionsraten einer «nicht Primärinfektion» sind aufgrund der Schwierigkeit, diese zu definieren und zu diagnostizieren, nicht bekannt. Das Transmissionsrisiko scheint jedoch wesentlich tiefer zu sein als bei der Primärinfektion und liegt schätzungsweise bei 0,2 bis 3,4%.

Kongenitale Schädigungen durch CMV-Infektion

Die kongenitalen Schädigungen sind bei Infektionen im ersten Trimenon am schwersten; und neuere Studien legen nahe, dass es ein Risiko für neurologische Schädigung des Kindes nur dann gibt, wenn die Infektion in ersten Trimenon eintritt. Ein Hörschaden kommt ebenfalls überwiegend nach Infektion im ersten Trimenon vor. Wenngleich selten, wurden Folgeschäden auch nach einer später auftretenden Infektion beschrieben. Ob diese Fälle inkorrekt klassifiziert wurden, wird diskutiert. Die intrauterine Transmission führt zwar nicht immer zu einer kongenitalen Schädigung, jedoch werden signifikante neurologische Störungen oder Hörschäden bei etwa einem Drittel der im ersten Trimenon infizierten Kinder erwartet. Einige dieser Neugeborenen sind noch asymptomatisch bei Geburt, aber 10 bis 15% von ihnen werden im Laufe der ersten Lebensjahre Symptome zeigen. Auch wenn das Risiko für Langzeitschäden gering für diejenigen Feten ist, die nach dem ersten Trimenon infiziert wurden: Infektionen im zweiten oder dritten Trimenon können zu einer Wachstumsretardierung führen, ein Follow-up wird in diesen Fällen empfohlen.

Die mütterliche Seroprävalenz liegt in Westeuropa bei 50%. Die jährliche Serokonversionsrate bei Schwangeren ist populationsabhängig und beträgt in Industriestaaten zwischen 1 und 7%; für Westeuropa, inklusive der Schweiz, werden geringere Serokonversionsraten von etwa 0,5% angenommen. Umgerechnet auf die Lebendgeburten in der Schweiz von 2014 wären das 426

kongenital mit CMV infizierte Kinder, wobei man bei etwa 43 Kindern eine bei Geburt symptomatische Infektion vermuten würde. In der Krankenhausstatistik der Schweiz wurden in dem Zeitraum 23 symptomatische Infektionen erfasst, die Anzahl intrauteriner Fruchttode, Aborte und Interruptio ist allerdings nicht erfasst. Die mütterliche Infektion erfolgt in der Regel durch den Kontakt mit infizierten Körpersekreten (Speichel, Urin, Tränenflüssigkeit, Genitalsekret). Die Mehrheit der mütterlichen CMV-Primärinfektionen verläuft asymptomatisch, seltener treten unspezifische grippale Symptome auf; Reinfektionen verlaufen in der Regel asymptomatisch.

Risikopopulationen

Enger Kontakt zu Kleinkindern bis 4 Jahre ist der wichtigste Risikofaktor für eine Serokonversion, da infizierte Kinder oft über längere Zeit Virusausscheider sind. So haben Mütter von Kleinkindern in Krippenbetreuung ein zirka 10-fach erhöhtes Risiko einer Serokonversion.

Kleinkinderzieherinnen (Kinderkrippen) haben ein 4-fach erhöhtes Risiko für eine CMV-Serokonversion gegenüber dem beschriebenen Hintergrundrisiko von Schwangeren. Gemäss den verfügbaren Daten zeigt das medizinische Personal aber kein höheres Risiko für eine CMV-Serokonversion. Dies ist möglicherweise auf die in diesem Umfeld etablierten üblichen Hygienemassnahmen zurückzuführen.

Bestimmung des CMV-Serostatus in der Frühschwangerschaft

Alle Frauen müssen so früh wie möglich, idealerweise noch vor Eintreten einer Schwangerschaft, über die Risiken für eine CMV-Infektion während der Schwangerschaft und über die Möglichkeit, den CMV-Serostatus zu bestimmen, informiert werden. Das gilt insbesondere für Frauen mit erhöhtem Expositionsrisiko. Die Bestimmung des Serostatus sollte sich auf die präkonzeptionelle Zeit sowie auf das erste Trimenon beschränken, da das Risiko für eine fetale Schädigung nach dem ersten Trimenon sehr gering scheint. Das Vorhandensein einer präkonzeptionellen Serologie kann dazu beitragen, unklare Ergebnisse in der Frühschwangerschaft zu interpretieren oder den Zeitpunkt für eine IVF bei Diagnose einer Primärinfektion zu planen.

Die allfällige Bestimmung des CMV-Serostatus im ersten Trimenon muss so früh wie möglich erfolgen und sowohl IgG wie IgM erfassen. Bei positiven IgG und IgM sollte zur Einschätzung des Infektionszeitpunkts eine CMV-IgG-Aviditätsbestimmung vorgenommen werden (niedrige Avidität entspricht einer kürzlich zurückliegenden Infektion, hohe Avidität einer länger zurückliegenden Infektion). Bei negativen IgG und positiven IgM muss eine serologische Kontrolluntersuchung nach 2 Wochen durchgeführt werden, da IgM unspezifisch erhöht sein könnte (Kreuzreaktion). Bei positiven IgG und negativen IgM hat die Patientin früher eine CMV-Infektion durchgemacht. Allerdings ist sie gegen eine Reinfektion oder Reaktivierung nicht geschützt. Bei negativem Ergebnis für IgG und IgM kann nach 12 bis 14 Schwangerschaftswochen (SSW) eine zwei-

te serologische Untersuchung durchgeführt werden, um eine Serokonversion in der Zwischenzeit auszuschliessen. Die serologische Diagnose einer Reinfektion oder einer Reaktivierung ist nicht zuverlässig möglich.

Da der genaue Zeitpunkt der Serokonversion schwierig zu bestimmen ist, müssen unklare Resultate unbedingt mit einem Spezialisten für fetomaternalen Medizin besprochen werden, um das weitere Vorgehen festlegen zu können und unnötige Interruptio zu vermeiden.

Prävention durch Hygienemassnahmen

Eine konsequente Unterbrechung der wichtigsten Übertragungswege durch Hygienemassnahmen ist unbedingt empfohlen. Da sowohl für die Primär- als auch die Reinfektion ein Risikopotenzial besteht, ist das für alle Schwangeren zu befürworten (auch für jene mit positiven CMV-IgG), besonders in der ersten Schwangerschaftshälfte. Die Information der Schwangeren über die spezifischen Risiken für eine CMV-Infektion und eine entsprechende Hygieneberatung scheinen das Risiko für eine Serokonversion signifikant zu senken.

Bei der Aufklärung über Präventivmassnahmen in der Schwangerschaft sollte der betreuende Arzt auch die Risiken für eine CMV-Infektion und das individuelle Risiko der Schwangeren (Risikopopulation) besprechen, da das Bewusstsein hierfür gering ist.

Folgende Hygienemassnahmen sind empfohlen:

- gründliche Händehygiene mit Wasser und Seife nach Kontakt mit Windeln, Urin und kindlichen Körpersekreten wie Speichel, Tränen und Nasensekret
- Vermeiden der gemeinsamen Nutzung von Besteck, Geschirr (gemeinsames Essen und gemeinsame Getränke), Zahnbürsten, Waschlappen und Handtüchern
- soweit möglich Vermeiden des Küssens von Kleinkindern auf den Mund
- Reinigung von Oberflächen, welche in Kontakt mit kindlichem Speichel oder Urin kommen.

In *Einrichtungen mit erhöhtem Risiko für CMV-Übertragung* sollten zudem Einmalhandschuhe und Händedesinfektionsmittel zu Verfügung stehen. *Hygienemassnahmen* müssen auch vom Vater eingehalten werden, da er im Falle einer Infektion die Schwangere über Sekrete anstecken könnte.

Frauen mit erhöhtem Risiko für eine CMV-Exposition am Arbeitsplatz

Alle Schwangeren und alle Frauen, die eine Schwangerschaft nicht ausschliessen können, sollten über allfällig erhöhte Risiken für eine CMV-Infektion am Arbeitsplatz, deren mögliche Konsequenzen für das ungeborene Kind und über die Wichtigkeit der oben beschriebenen Hygienemassnahmen vom Arbeitgeber gemäss Gesetz (ArGV 1 Art. 63 Abs. 4) informiert und instruiert werden. Wenn möglich sollte neben den Hygienemassnahmen der berufliche enge Kontakt von Schwangeren mit Kindern unter 4 Jahren vermieden werden (Arbeitsplatzwechsel), besonders bis zur 14. SSW. Wenn dies nicht möglich ist, müssen die oben beschriebenen Hygiene-

massnahmen strikt eingehalten werden, und alle Tätigkeiten mit potenziellem Kontakt zu Körperflüssigkeiten (Wickeln, Füttern, Nase-/Mundabwischen) müssen mit Handschuhen ausgeführt werden.

Können die Hygienemassnahmen aus betrieblichen Gründen nicht eingehalten werden oder ist ein Arbeitsplatzwechsel nicht möglich, sollte nach individueller Risikobeurteilung ein Beschäftigungsverbot (Nichteignung gemäss Mutterschaftsverordnung) durch den betreuenden Arzt/Ärztin ausgesprochen werden. Das gilt vor allem im ersten Trimenon. Siehe hierzu: <https://www.seco.admin.ch/mutterschutz>.

Ein generelles Beschäftigungsverbot wie auch eine generelle Krankschreibung ist nicht empfohlen.

Vorgehen bei Verdacht auf mütterliche/fetale CMV-Infektion

Eine mütterliche CMV-Diagnostik sollte bei klinischem oder pränatal sonografischem Verdacht vorgenommen werden. Hierbei wird zunächst der vollständige Serostatus erhoben (CMV-IgG/IgM). Bei positiven IgG und IgM sollte zur Eingrenzung des Infektionszeitpunkts eine CMV-IgG-Aviditätsbestimmung erfolge. (niedrige Avidität entspricht einer kürzlich zurückliegenden Infektion, hohe Avidität einer länger zurückliegenden Infektion), da die alleinige IgM-Positivität einen geringen Vorhersagewert hinsichtlich einer CMV-Primärinfektion besitzt.

Mit zunehmendem Schwangerschaftsalter vermindert sich allerdings der prognostische Wert einer hohen Avidität. Wenn die Laborbefunde auf eine mütterliche Primärinfektion oder mögliche Reinfektion/Reaktivierung hinweisen oder unklar sind, sollte die Patientin für die weitere Abklärung einem Spezialisten in fetomaternaler Medizin zugeführt werden. Eine invasive Abklärung (PCR und Viruslast im Fruchtwasser, ggf. fetale Blutentnahme) sollte frühestens 8 Wochen nach vermuteter Primärinfektion, im Idealfall nach 18 bis 20 SSW, angeboten und durchgeführt werden. Ein positives CMV-Ergebnis der Fruchtwasseruntersuchung vor 21 SSW ist diagnostisch, aber eine negative Amniozentese vor 21 SSW (frühestens 8 Wochen nach Infektion) ist mit einem leicht erhöhten Risiko für falsch negative Befunde verbunden (in Untersuchungen waren in diesen Fällen die Neugeborenen jedoch asymptomatisch bei Geburt). Vor einer invasiven Abklärung muss stets das Interventionsrisiko gegenüber der Konsequenz des Resultats (Interruptio, Therapie, Studienteilnahme) abgewogen werden.

Bei der Diagnose einer fetalen CMV-Infektion werden die Beratung und die Betreuung durch einen Spezialisten in fetomaternaler Medizin empfohlen, um Behandlungsoptionen zu besprechen und eine ausführliche Ultraschalluntersuchung, weitere bildgebende Verfahren (MRI) und ein fetales Monitoring zu planen.

Mögliche Behandlungsansätze

Grundsätzlich können Virostatika und CMV-spezifisches Hyperimmunglobulin als vertikale Transmissionsprophylaxe bei mütterlichem Infekt oder therapeutisch bei bestätigtem fetalem CMV-Infekt eingesetzt werden.

Aktuelle Studien, darunter eine randomisierte, doppelblinde, gegen Placebo kontrollierte Studie zur Behandlung mit dem Virostatikum Valacyclovir, zeigen eine signifikante Reduktion der fetalen CMV-Infekte nach einer primären, in der Frühschwangerschaft erworbenen mütterlichen Infektion. Es gibt auch Anzeichen dafür, dass die Behandlung mit Valacyclovir bei einem bestätigten fetalen CMV-Infekt das Risiko für eine symptomatische Infektion unter gewissen Umständen reduzieren könnte. Obwohl diese Studien vielversprechend sind und keine unerwünschten Nebenwirkungen bis anhin beschrieben wurden, sind die Erfahrungen mit hoch dosiertem Valacyclovir in der Schwangerschaft noch beschränkt, und eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung muss stattfinden. In diesen Studien wurde Valacyclovir als Transmissionsprophylaxe in einer oralen Gesamtdosis von 8 g/Tag (2×4 g/Tag oder 4×2 g/Tag) bis zum Zeitpunkt der vorgesehenen Amniozentese verabreicht. Die therapeutische Indikation und die weitere Überwachung der Schwangerschaft müssen durch einen Spezialisten in fetomaternaler Medizin erfolgen. Die Kontraindikationen und Überwachungsmodalitäten von Valacyclovir müssen berücksichtigt werden. Es handelt sich dabei um eine Off-Label-Therapie, und eine Kostengutsprache muss bei den Krankenkassen beantragt werden.

Betreffend **Hyperimmunglobuline** (HIG) haben zwei randomisierte, gegen Placebo kontrollierte Studien keine signifikante prophylaktische Wirkung auf die fetale CMV-Infektion gezeigt. Ob der Zeitpunkt des Therapiebeginns, das Dosisintervall und die Dosierung eine Rolle dabei gespielt haben, ist uns nicht bekannt. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass in einer dieser Studien ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten nach der Behandlung mit HIG beobachtet wurde. Eine nicht randomisierte Studie zur Transmissionsprophylaxe mit HIG mit verkürztem, intensiviertem Dosisintervall bis 20 SSW zeigte bei 40 Primärinfektionen im ersten Trimenon eine signifikant geringere intrauterine Transmissionsrate im Vergleich zu einem historischen Kontrollkollektiv. In dieser Studie wurde die folgende Dosis verabreicht: HIG 200 IE/kg des mütterlichen Körpergewichts jede zweite Woche bis zum Zeitpunkt der vorgesehenen Amniozentese. Weitere randomisierte, kontrollierte Studien sind erforderlich, bevor Empfehlungen hierzu gemacht werden können. Eine Risiko-Nutzen-Abwägung muss erfolgen. Da es sich um eine Off-Label- und sehr teure Therapie handelt, muss eine Kostengutsprache bei den Krankenkassen beantragt werden.

Datum des Expertenbriefs: 22. Februar 2021

Deklaration von Interessenkonflikten:

Sämtliche Autoren dieses Expertenbriefs erklären, keine Interessenkonflikte zu haben.

Literatur bei den Autorinnen und Autoren.

* Evidenzlevel und Empfehlungsgrade der Therapieangaben

Evidenzlevel

- Ia** Evidenz durch die Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen
- Ib** Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung
- IIa** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung
- IIb** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere quasiexperimentelle Studie
- III** Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien
- IV** Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute

Empfehlungsgrad

- A** Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib).
- B** Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten, klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III).
- C** Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertengruppen basiert und/oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV).
- Good-Practice-Punkt
Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief/die Guideline herausgibt.

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)