

Expertenbrief No 73 (ersetzt No 47)

Kommission Qualitätssicherung

Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Cytomegalievirus (CMV) und Schwangerschaft

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

Akademie für fetomaternal Medizin, SGGG

^aPädiatrische Infektiologie, Inselspital Bern, ^bStaatssekretariat für Wirtschaft SECO,

<p>Einführung 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. Bei einer mütterlichen Erstinfektion (Primärinfektion) bestehen je nach Gestationsalter intrauterine Transmissionsraten von: ca. 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 Risiko scheint jedoch wesentlich tiefer zu sein als für die Primärinfektion und liegt schätzungsweise bei 0.2-3.4%. Die Schwere kongenitaler Schädigungen ist bei Infektionen im ersten Trimenon am grössten, und neuere Studien legen nahe, dass es ein Risiko für neurologische Schädigung nur dann gibt, wenn die Infektion in ersten Trimenon auftritt. Ein Hörverlust 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 ca. einem Drittel der im ersten Trimenon infizierten Kinder erwartet. Einige dieser Neugeborenen sind noch asymptomatisch bei Geburt, darunter werden 10-15% im Laufe der ersten Lebensjahre Symptome zeigen. Obwohl das Risiko für Langzeitschäden schwach ist für die Föten, die nach dem ersten Trimenon infiziert wurden, können Infektionen im zweiten oder dritten Trimenon zu einer Wachstumsretardierung führen und ein Follow-up wird in diesen Fällen empfohlen.</p> <p>Die mütterliche Seroprävalenz liegt in Westeuropa bei ca. 50%. Die jährliche Serokonversionsrate bei Schwangeren ist populationsabhängig und beträgt in Industriestaaten zwischen 1-7%; für Westeuropa, inkl. Schweiz, werden geringere Serokonversionsraten von ca. 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 sind 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 verlaufen asymptomatisch, seltener treten unspezifische, grippale Symptome auf; Reinfektionen verlaufen in der Regel asymptomatisch.</p> <p>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 ca. 10-fach höheres Risiko einer Serokonversion. Kleinkinderzieherinnen (Kinderkrippen) haben ein ca. 4-fach erhöhtes Risiko für eine CMV-Serokonversion gegenüber dem Hintergrundrisiko von Schwangeren. Laut den verfügbaren Daten zeigt das medizinische Personal kein erhöhtes Risiko für eine CMV-Serokonversion gegenüber dem Hintergrundrisiko. Dies ist möglicherweise auf die in diesem Umfeld etablierten üblichen Hygienemassnahmen zurückzuführen.</p> <p>Bestimmung des CMV-Serostatus in der Frühschwangerschaft</p>	<p>Evidenz-Level</p> <p>Ila</p> <p>III</p>
--	--

Alle Frauen müssen so früh wie möglich, idealerweise noch vor Eintreten einer Schwangerschaft, über die Risiken einer CMV-Infektion während der Schwangerschaft und über die Möglichkeit, den CMV-Serostatus zu bestimmen, informiert werden. Dies 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 einer fetalen Schädigung nach dem ersten Trimenon sehr gering scheint (siehe oben). Das Vorhandensein einer präkonzeptionellen Serologie kann dazu beitragen, unklare Ergebnisse in der Frühschwangerschaft zu interpretieren oder den Zeitpunkt einer 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 erfolgen (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 Reinfektion oder Reaktivierung nicht geschützt. Bei negativem Ergebnis für IgG und IgM kann nach 12-14 SSW eine zweite 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 in fetomaternaler 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 Re-Infektion ein Risikopotential besteht, ist dies für alle Schwangeren empfohlen (auch jene mit positiven CMV-IgG), besonders in der ersten Schwangerschaftshälfte. Die Information der Schwangeren über die spezifischen Risiken einer CMV-Infektion und eine entsprechende Hygieneberatung scheint das Risiko einer Serokonversion signifikant zu senken.

Bei der erforderlichen Aufklärung über Präventivmassnahmen in der Schwangerschaft sollte der betreuende Arzt auch die Risiken einer CMV-Infektion und das individuelle Risiko der Schwangeren (Risikopopulation) besprechen, da das Risikobewusstsein 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 gemeinsamen Nutzens von Besteck, Geschirr (gemeinsames Essen und 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 sollte 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 einer CMV Exposition am Arbeitsplatz

Alle Schwangeren und alle Frauen, die eine Schwangerschaft nicht ausschliessen können, sollten über allfällig erhöhte Risiken einer CMV-Infektion am Arbeitsplatz, deren möglichen Konsequenzen für das ungeborene Kind und über die Wichtigkeit der oben beschriebenen Hygienemassnahmen vom Arbeitgeber gesetzgemäss (ArGV 1 Art. 63 Abs.4) informiert und instruiert werden. Wenn möglich sollte neben den Hygienemassnahmen der berufliche enge Kontakt von Schwangeren mit Kindern < 4 Jahre vermieden werden (Arbeitsplatzwechsel), besonders bis 14. SSW. Wenn dies nicht möglich ist, müssen die oben beschriebenen Hygienemassnahmen strikt eingehalten werden und alle Tätigkeiten mit potentiell Kontakt zu Körperflüssigkeiten (Wickeln, Füttern, Nase/Mund abwischen) 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 (<https://www.seco.admin.ch/mutterschutz>). Dies gilt vor allem im ersten Trimenon. 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-sonographischem Verdacht erfolgen. Hierbei wird zunächst der vollständige Serostatus erhoben (CMV IgG/IgM). Bei positiven IgG und IgM sollte zur Eingrenzung des Infektionszeitpunkts eine CMV IgG Aviditätsbestimmung erfolgen (niedrige Avidität

IIb

<p>entspricht einer kürzlich zurückliegenden Infektion, hohe Avidität einer länger zurückliegenden Infektion), da die alleinige IgM-Positivität einen geringen Vorhersagewert hinsichtlich einer CMV-Primärinfektion besitzt.</p> <p>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 18-20 SSW, angeboten und durchgeführt werden. Ein positives CMV-Ergebnis der Fruchtwasseruntersuchung vor 21 SSW ist diagnostisch, aber eine negative Amniozentese vor 21 SSW (aber frühestens 8 Wochen nach Infektion) ist mit einem leicht erhöhten Risiko falsch-negativer Befunde verbunden; in diesen Fällen waren die Neugeborenen jedoch asymptomatisch bei Geburt. Vor einer invasiven Abklärung muss stets das Interventionsrisiko gegenüber der Konsequenz des Resultats (Interruptio, Therapie, Studienteilnahme) abgewogen werden.</p> <p>Bei der Diagnose einer fetalen CMV-Infektion wird die Beratung und Betreuung durch einen Spezialisten in fetomaternaler Medizin empfohlen, um Behandlungsoptionen zu besprechen und eine ausführliche Ultraschalluntersuchung, weitere bildgebende Verfahren (MRI) und fetales Monitoring zu planen.</p> <p>Mögliche Behandlungsansätze</p> <p>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 einer symptomatischen Infektion unter gewissen Umständen reduzieren könnte. Obwohl diese Studien vielversprechend sind und keine unerwünschten Nebenwirkungen bis anhin beschrieben wurden, sind die Erfahrungen mit hochdosiertem 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 8g/d (2x4 g/d oder 4x2 g/d) bis zum Zeitpunkt der vorgesehenen Amniozentese verabreicht. Die therapeutische Indikation und die weitere Überwachung der Schwangerschaft muss durch einen Spezialisten in fetomaternaler Medizin erfolgen. Die Kontraindikationen und Überwachungsmodalitäten vom Valacyclovir müssen berücksichtigt werden. Es handelt sich dabei um eine off-label Therapie und eine Kostengutsprache muss bei den Krankenkassen beantragt werden.</p> <p>Betreffend Hyperimmunglobuline haben 2 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 von Frühgeburten nach der Behandlung mit HIG beobachtet wurde. Eine nicht randomisierte Studie zur Transmissionsprophylaxe mit Hyperimmunglobulin in 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 IU/kg mütterlichen Körpergewichts jede zweite Woche bis zum Zeitpunkt der vorgesehenen Amniozentese. Weitere RCT 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.</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Die kongenitale CMV-Infektion ist die häufigste Ursache infektionsbedingter, angeborener Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen.</p> <p>Wichtigster Risikofaktor für eine mütterliche Serokonversion ist der enge Kontakt zu Kleinkindern < 4 Jahre.</p> <p>Das Risiko einer vertikalen Transmission ist relativ hoch und abhängig vom Gestationsalter. Gemäss aktuellen Daten setzt eine Infektionsübertragung bis 12-14 SSW den Fötus einem hohen Risiko für Folgeerscheinungen aus, während dieses Risiko bei einer späteren Übertragung eher gering scheint.</p>	<p>Ib</p> <p>IIb</p> <p>III</p>
--	---------------------------------

Alle Schwangeren und alle Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten so früh wie möglich über die Risiken einer CMV-Infektion informiert werden 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, muss mit der Frau diskutiert werden, damit sie bewusst entscheiden kann. In diesem Entscheid muss auch das spezifische CMV-Risiko der Schwangeren einfließen (enger Kontakt mit Kleinkindern < 4 Jahre zuhause oder am Arbeitsplatz, oder vermutete Exposition).

Im Falle einer (vermuteten) CMV-Infektion in der Schwangerschaft muss die weitere Betreuung durch einen Spezialisten in fetomaternaler Medizin erfolgen. Gemäss neueren Studien gibt es aktuell effektive Behandlungsoptionen, die das Risiko einer vertikalen Übertragung in der Frühschwangerschaft vermindern sowie das Outcome infizierter Föten 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.

Schliesslich muss bei Verdacht oder Bestätigung einer CMV-Infektion während der Schwangerschaft eine Abklärung des Neugeborenen durch einen Neonatologen/Pädiater stattfinden (Bestätigung der CMV-Infektion mittels PCR im Urin in den ersten 3 Lebenswochen).

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	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)
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	C Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	Good Practice Punkt Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	<input checked="" type="checkbox"/>
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	

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

Deklaration von Interessenkonflikten:

Sämtliche Autoren dieses Expertenbriefs erklären, keine Interessenskonflikte zu haben.

Literatur: Bei den Autor*innen

Datum: 22. Februar 2021

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben.

Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.