

Expertenbrief No 47 (Update vom März 2019)

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, B. Danuser^c, S. Tercanli, D. Surbek

Akademie für feto-maternale Medizin, SGGG

^aPädiatrische Infektiologie, Inselspital Bern, ^bStaatssekretariat für Wirtschaft SECO, ^cInstitut universitaire romand de Santé au Travail

<p>Einleitung Die kongenitale CMV-Infektion ist die häufigste Ursache infektionsbedingter, angeborener Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen (v.a. Taubheit und psychomotorische Retardierung) und kann zu Frühgeburtlichkeit und intrauterinem / neonatalen Tod führen. Bei einer mütterlichen Erstinfektion bestehen je nach Gestationsalter intrauterine Transmissionsraten von ca. 5-16% (prä- / perikonzeptionell) bis zu 65% (im dritten Trimenon). Auch Reaktivierungen und Reinfektionen können in ca. 1-2% eine intrauterine Infektion verursachen, wobei die Transmissionsrate bei Reinfektionen möglicherweise unterschätzt wird. Die Schwere kongenitaler Schädigungen ist bei Infektionen perikonzeptionell und im ersten Trimenon am grössten, während Schädigungen im 3. Trimenon kaum mehr beschrieben sind. Die intrauterine Transmission führt nicht immer zu einer kongenitalen Schädigung; nur ca. 10-15% infizierter Kinder sind bei Geburt symptomatisch, mehr als die Hälfte von diesen entwickeln Langzeitschädigungen. Von den bei Geburt asymptomatischen Kindern werden 10-15% im Laufe der ersten Lebensjahre Symptome zeigen. Insgesamt entwickeln damit ca. 1/3 aller, vorwiegend im ersten Trimenon infizierten Kinder senso-neurologische Auffälligkeiten. Die mütterliche Infektion erfolgt in der Regel durch den Kontakt mit infizierten Körpersekreten (Speichel, Urin, Tränenflüssigkeit, Genitalsekret). Die mütterliche Seroprävalenz liegt in Zentraleuropa bei ca. 50%. Die jährliche Serokonversionsrate bei Schwangeren ist populationsabhängig und beträgt in Industriestaaten zwischen 1-7%, für Zentraleuropa 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 und Abbrüche sind allerdings nicht erfasst. Die Mehrheit primärer mütterlicher CMV-Infektionen verläuft asymptomatisch, seltener treten unspezifische, grippale Symptome auf, Reinfektionen verlaufen in der Regel asymptomatisch.</p> <p>Risikopopulationen Enger Kontakt zu Kleinkindern bis 3 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, wobei eine kindliche Virusausscheidung der stärkste Prädiktor hierfür ist. Bei negativer kindlicher Virusausscheidung entspricht das Serokonversionsrisiko dem Hintergrundrisiko. Kleinkinderzieherinnen (Kinderkrippen) haben ein ca. 4-fach erhöhtes Risiko für eine CMV-Serokonversion gegenüber dem Hintergrundrisiko von Schwangeren. Medizinisches Personal zeigt kein erhöhtes Risiko für eine CMV-Serokonversion gegenüber dem Hintergrundrisiko. Dies ist möglicherweise auf die in diesem Umfeld etablierten üblichen Hygienemassnahmen zurückzuführen.</p> <p>Screening auf CMV in der Schwangerschaft Ein generelles wie auch ein risikoadaptiertes Screening auf CMV zu Beginn oder während der Schwangerschaft ist nicht empfohlen. Hauptgründe dafür sind die folgenden: 1. Seropositive Schwangere sind nicht geschützt und haben ein Risiko einer intrauterinen Transmission durch Reaktivierung oder Reinfektion mit einem anderen Virusstamm. Neuere Analysen postulieren ein vergleichbares Schädigungspotential. Somit kann keine Entwarnung bei seropositiven Schwangeren gegeben werden. 2. Die Wirksamkeit einer Transmissionsprophylaxe oder einer intrauterinen Therapie mit Hyperimmunglobulin ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht gesichert. Eine antivirale Therapie mit Valacyclovir ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausreichend belegt. Somit existiert keine gesicherte therapeutische Möglichkeit hinsichtlich einer Transmissionsprophylaxe oder intrauterinen Therapie.</p>	<p>Evidenz-Level</p> <p>Ila</p> <p>Ila</p> <p>Ib</p>
--	--

3. Ein CMV-Impfstoff ist aktuell nicht verfügbar und eine sichere Immunität aufgrund der Möglichkeit von Reinfektionen zum jetzigen Zeitpunkt fraglich.

4. Sowohl die Einschätzung des Infektionszeitpunktes bei Primärinfektion wie auch die Prädiktion einer möglichen Schädigung im Falle einer Transmission kann schwierig sein.

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. Die Information der Schwangeren über die spezifischen Risiken einer CMV-Infektion und eine entsprechende Hygieneberatung scheint das Risiko einer Serokonversion signifikant zu senken.

Der betreuende Arzt sollte unbedingt bei der obligatorischen Aufklärung über Hygienemassnahmen in der Schwangerschaft auch die Risiken einer CMV-Infektion, das individuelle Risiko der Schwangeren und Präventionsmassnahmen in der Frühschwangerschaft 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.

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 gemäss ArGV 1 Art. 63 Abs.4 informiert und instruiert werden. Wenn möglich sollte neben den Hygienemassnahmen der berufliche enge Kontakt von Schwangeren mit Kindern < 3 Jahre vermieden werden. Wenn dies nicht möglich ist müssen die oben beschriebenen Hygienemassnahmen strikt eingehalten werden und alle Tätigkeiten mit potentielltem Kontakt zu Körperflüssigkeiten (Wickeln, Füttern, Nase/Mund abwischen) müssen mit Handschuhen ausgeführt werden. Wenn die Hygienemassnahmen aus betrieblichen Gründen nicht eingehalten werden können, sollte nach individueller Risikobeurteilung ein Beschäftigungsverbot (Nichteignung gemäss Mutterschaftsverordnung) durch den betreuenden Arzt / Ärztin ausgesprochen werden. 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 IgM sollte zur Eingrenzung des Infektionszeitpunkts eine CMV IgG Aviditätsbestimmung erfolgen (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 Facharzt Geburtshilfe / Gynäkologie mit Schwerpunkt in feto-maternaler Medizin zugeführt werden. Eine invasive Abklärung (PCR u. ggf. Viruslast im Fruchtwasser) sollte frühestens 6 Wochen nach vermuteter Infektion und frühestens nach 21 Schwangerschaftswochen in Betracht gezogen werden, da vorher falsch negative Befunde möglich sind. Sowohl die invasive Abklärung [Abwägung des Interventionsrisikos gegenüber der Konsequenz des Resultats (Interruptio, Behandlung, Studienteilnahme)], wie auch Transmissionsprophylaxe / Behandlung mit Hyperimmunglobulin oder Virustatika (z.B. Valacyclovir), deren Wirksamkeit in speziellen Konstellationen vielversprechend aber zum jetzigen Zeitpunkt nicht gesichert sind, muss individuell nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung mit der Patientin erfolgen. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass in einer randomisierten Studie die Rate von Frühgeburten nach der Behandlung von Hyperimmunglobulinen erhöht war. Die in Zukunft zu erwartenden Ergebnisse mehrerer laufender Studien hinsichtlich einer möglichen intrauterinen Prophylaxe / Therapie könnten die aktuellen Empfehlungen verändern. Eine aktuelle nicht-randomisierte Studie zur Transmissionsprophylaxe mit Hyperimmunglobulin in verkürztem, intensivierten Dosierungsintervall bis 20 Schwangerschaftswochen zeigte bei 40 Primärinfektionen im ersten Trimenon eine signifikant geringere intrauterine

IIb

<p>Transmissionsrate im Vergleich zu einem historischen Kontrollkollektiv. Weitere kontrollierte Studien sind erforderlich bevor Empfehlungen hierzu gemacht werden können.</p> <p>Zusammenfassung 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.</p> <p>Das Risiko einer intrauterinen Transmission ist relativ hoch und abhängig vom Gestationsalter.</p> <p>Ein generelles Screening auf CMV ist aktuell nicht empfohlen wegen der Möglichkeit von Reinfektionen, einer zum Teil problematischen Interpretation von Serologien und fehlenden gesichert nachgewiesenen therapeutischen Optionen.</p> <p>Eine Aufklärung über die Risiken einer CMV Infektion und Empfehlung zur Prävention durch Hygienemassnahmen sollten alle Schwangeren unbedingt erhalten.</p> <p>Im Falle einer (vermuteten) CMV-Infektion in der Schwangerschaft muss eine weitere Abklärung durch einen Spezialisten für feto-maternale Medizin erfolgen.</p> <p>Ein generelles Beschäftigungsverbot für Schwangere aus Risikopopulationen ist nicht empfohlen und nur indiziert, wenn die erforderlichen Hygienemassnahmen aus betrieblichen Gründen nicht eingehalten werden können.</p> <p>Die Weiterbetreuung und Abklärung des Neugeborenen sollte schliesslich zeitnah (Diagnose einer kongenitalen CMV-Infektion erfordert einen positiven Virusnachweis in den ersten 3 Lebenswochen) bei einem Spezialisten erfolgen.</p>
--

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:

Alle Autoren erklären, keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Expertenbrief zu haben.

Literatur/Referenzen bei den Autoren

Datum: Juni 2016, aktualisiert März 2019

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.