



ZENTRUM FÜR VIROLOGIE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle,
Prof. Dr. E. Puchhammer, Doz. Dr. M. Redlberger-Fritz,
Prof. Dr. L. Weseslindtner
Redaktion:
Dr. Eva Geringer
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Update zum CMV Screening in der Schwangerschaft

Lukas Weseslindtner und David Springer

Die akkurate Diagnose von Virusinfektionen in der Schwangerschaft ist von großer Bedeutung, besonders wenn es dabei zu einer intrauterinen Virusübertragung kommen kann, ein hohes Risiko für fetale Schädigungen oder Fehlbildungen besteht und vor allem, wenn eine wirksame antivirale Therapie zur Prävention der Übertragung zur Verfügung steht. All dies trifft auf Infektionen mit dem Humanen Zytomegalievirus (CMV) in der Schwangerschaft zu.

Kongenitale CMV Infektionen sind weltweit häufig (bei ca. 1% aller Lebendgeburten) und verursachen mit einer etwa 20%igen Wahrscheinlichkeit fetale Komplikationen und Langzeitfolgen bei kongenital infizierten Neugeborenen. Neben den besonders schwer betroffenen Kindern, die symptomatisch zur Welt kommen, können auch bei ca. 10% der kongenital infizierten Neugeborenen, die zum Zeitpunkt der Geburt noch asymptomatisch waren, im Lauf der frühen Kindheit Entwicklungsstörungen auftreten (am häufigsten ist hier die sensorineurale Schwerhörigkeit). Im Gegensatz dazu belegen Studien, dass nur 20-40% aller Schwangeren von den möglichen Risiken einer CMV Infektion während der Schwangerschaft wissen.

Das Risiko für eine intrauterine CMV Übertragung ist bei Primärinfektionen am höchsten und da ca. 90% dieser Infektionen völlig asymptomatisch bleiben, können sie nicht klinisch, sondern müssen labordiagnostisch identifiziert werden. Unabhängig von der Manifestation von Symptomen liegt die Übertragungswahrscheinlichkeit auf das Ungeborene im Mittel bei 30-40%, sie ist aber

vom Infektionszeitpunkt abhängig. Erfolgt die Infektion perikonzeptionell oder im ersten Trimenon, liegt sie bei etwa 21-36%, im letzten Trimenon ist die Übertragungsrate mit ca. 60% am höchsten (Chatzakis C. et al., Am Journal Obst Gyn 2020.; 870-883.e11 870-883.e11).

In den letzten Jahren wurden diesbezüglich wichtige neue Erkenntnisse gewonnen, die in Zusammenschau für eine Empfehlung für ein generelles CMV Screening bei allen Schwangeren sprechen: 1. Schwerwiegende Komplikationen (ZNS-Veränderungen oder neurologische Symptome postnatal) kommen fast ausschließlich dann vor, wenn die Infektion der Schwangeren perikonzeptionell oder im ersten Trimenon erfolgt (mit einer Wahrscheinlichkeit für eine fetale Schädigung von ca. 20%, gegenüber 0,9% im zweiten und nahezu 0% im dritten Trimenon). 2. Mehrere Studien belegen inzwischen, dass eine rechtzeitige Therapie mit hochdosiertem Valaciclovir sehr effektiv ist und die Übertragungswahrscheinlichkeit um ca. 70% senkt. 3. Eine Studie aus Frankreich zeigt zudem, dass es kosteneffektiver wäre, mittels eines allgemeinen Screenings CMV Primärinfektionen rechtzeitig zu erkennen und die Übertragungen therapeutisch zu verhindern, als die mitunter schwerwiegenden Folgen und die damit verbundenen Kosten in Kauf zu nehmen.

Aus diesen Gründen hat die Expertengruppe der Europäischen Kongenitalen Zytomegalievirus Initiative (ECCI) eine Konsensusempfehlung für das pränatale, neonatale und postnatale Management von kongenitalen Zytomegalievirusinfektionen abgegeben (The Lancet Regional Health – Europe, 2024;40: 100892). Laut dieser Empfehlung sollte eine Testung des CMV-spezifischen Serostatus (IgM und IgG Antikörper) bei allen Schwangeren möglichst früh nach Feststellung der Schwangerschaft erfolgen. CMV-seronegative Schwangere sollten dann bis zur 14-16. Schwangerschaftswoche in vierwöchigen Abständen nachgetestet werden.

Der CMV Test sollte jedenfalls spätestens bis zum Ende des ersten Trimenons erfolgen, damit Schwangere, bei denen eine CMV Primärinfektionen bereits perikonzeptionell oder innerhalb Frühschwangerschaft erfolgt ist, noch rechtzeitig mit einer Valaciclovir-Therapie beginnen können. Jene Schwangeren, bei denen die CMV-Primärinfektion bereits sehr lange zurückliegt, werden durch

den Nachweis von virusspezifischen IgG Antikörpern und das Fehlen von IgM Antikörpern erkannt.

Bei einem reaktiven Testergebnis auf Anti-CMV-IgM Antikörper muss jedenfalls mit weiterführenden Labortests umfassend abgeklärt werden, ob es sich tatsächlich um eine rezente CMV-Primärinfektion handelt. Dies liegt daran, dass Anti-CMV-IgM Tests zwar sensitiv, aber nicht spezifisch sind. Selbst bei Verwendung der spezifischsten IgM-Tests handelt es sich nur bei 15 % der auffälligen IgM-Befunde um eine CMV-Primärinfektion. Ein weiterer Grund, warum die Abklärung eines auffälligen IgM Befundes eine Herausforderung für die virologische Diagnostik darstellt, besteht darin, dass die Primärinfektion bei einer Testung am Ende des ersten Trimenons schon mehrere Wochen zurückliegen kann (siehe dazu auch VEI 23/2022).

Laut der ECCI Empfehlung sollte daher bei einem auffälligen Anti-CMV-IgM Befund ein weiterführender Testalgorithmus gestartet werden. Da die Viruskonzentration im Blut im Rahmen der CMV Primärinfektion häufig niedrig ist bzw. schnell abfallen kann, kann ein negatives PCR Ergebnis allein eine rezente Primärinfektion nicht ausschließen. Somit kommt bei dem Algorithmus Aviditätstests, also Tests, die die Bindungsstärke von IgG Antikörpern messen, die entscheidende Rolle zu.

Dabei gilt eine eindeutig niedrige Avidität als Hinweis auf eine rezente CMV Primärinfektion, die, sofern die Testung spätestens bis zum Ende des ersten Trimenons erfolgt ist, eine Therapieindikation darstellt. Die Leitlinie stellt außerdem klar, dass ein grenzwertiges Ergebnis bei der Aviditätstestung mit einem zweiten Aviditätstest bestätigt werden muss, und auch bei einer so bestätigten grenzwertigen Avidität eine präventive Therapie erfolgen sollte. Wir wollen an dieser Stelle darauf hinweisen, dass CMV Aviditätstests große herstellerspezifische Unterschiede aufweisen, das Ergebnis einer Aviditätsmessung von der Gesamt-IgG-Antikörperkonzentration gegen CMV abhängt und es daher eine große Rolle spielt, welcher Aviditätstest als Erst- oder Zweittest zum Einsatz kommt.

Unser Zentrum ist an der ECCL beteiligt und somit auf das Screening und die Abklärung von fraglichen CMV-Primärinfektionen in der Schwangerschaft spezialisiert. Dafür bieten wir eine breite Testpalette an, die nicht nur ein Screening mit mehreren IgM Tests und die Abklärung von Proben mit grenzwertiger Avidität mit einem Zweittest, sondern auch zusätzliche Antikörpertests (z.B. Anti-gB-Antikörpertests, Immunoblots bzw. Microarrays) umfasst. Diese ergänzen die Aviditätstests bei der Bestätigung und Datierung von CMV Primärinfektionen in der Schwangerschaft.