

# Ethische Fragen der maternalen und fetalen CMV-HIG-Gabe

Prof. Dr. med. Georg Marckmann, MPH

Institut für Ethik, Geschichte & Theorie der Medizin  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Lunchsymposium Konnatale CMV-Infektion  
München, 10.10.2012

# Maternale CMV-HIG Gabe

- CMV-HIG (Cytotect®) bislang *nicht* zugelassen bei Schwangeren zur Immunprophylaxe bei konnataler CMV-Infektion
  - ⇒ Prävention / Behandlung oft nicht angeboten
  - ⇒ Schädigung von Kindern durch konnatale CMV-Infektion
  - ⇒ häufig Schwangerschaftsabbrüche (12 - 26% in den Studien)
- Grundsätzlich gilt: *Zulassung* ist Voraussetzung für *wirksame & sichere* Anwendung von Arzneimitteln
- Aber: Zulassung (mit erforderlichen Studien) kann Zugang zu wirksamen Medikamenten verzögern
  - ⇒ Im Einzelfall kann die Anwendung eines zugelassenen Medikamentes außerhalb des genehmigten Anwendungsgebiets gerechtfertigt sein = **Off-Label-Use** (Dies darf aber nicht die Prüfung im Rahmen einer kontrollierten Studie ersetzen!)

# Off-Label-Use – Ethik

- Ethische Abwägung: Nutzen für Patienten (=Feten!) ⇔ Risiken durch unzureichend geprüfetes CMV-HIG
- Off-Label-Use idealerweise gerechtfertigt bei
  - (1) hohem erwartetem *Nutzengewinn* &
  - (2) fehlendem Hinweis auf gesundheitliche Risiken
- Kernfrage: Ist es bei der gegenwärtigen Evidenzlage ethisch vertretbar, CMV-HIG Off-Label anzuwenden?

- Wenn
  - **konnatale CMV-Infektion häufig & schwer**
    - bei Serokonversion: etwa 40% Transmission auf den Feten
    - symptomatische Kinder: z.T. schwere bleibende neurologische Schäden, 5-10% Letalität
  - **CMV-HIG wirksam**
    - Prävention: Nigro et al. 2005; Revello 2012, Buxmann et al. 2012  
⇒ reduzierte Infektionsraten
    - Therapie: Nigro et al. 2005 & 2012, Visentin et al. 2012  
⇒ signifikant weniger Kinder erkrankt/geschädigt
  - **nachgewiesen mit hohem Evidenzgrad**
    - ? Kleine Fallzahlen, Studien meist nicht höchste Evidenzstufe
  - **keine wirksame Alternative**
    - Bislang keine (sek.) Prävention/Behandlung bei Schwangeren verfügbar
  - **kein konkreter Hinweis auf Sicherheitsrisiken**
    - Kein Hinweis in Studien; längere Erfahrung mit IG-Gabe in der SS
- ⇒ dann ist der **Off-Label-Use von CMV-HIG ethisch vertretbar/geboten**

- Haftung bei Off-Label-Use
  - Bei Schäden haftet grundsätzlich der Arzt
  - Arzneimittelhersteller: „bestimmungsgemäßer Gebrauch“ ⇒ Hersteller übernimmt Gefährdungshaftung
  - Biotest AG hat „bestimmungsgemäßen Gebrauch“ für die Immunprophylaxe mit CMV-HIG (Cytotect®) bestätigt
- Regressansprüche der Krankenkasse: BSG-Urteil vom 31.05.2006 (Az.: B 6 KA 53/05 B)
  - Zunächst bei der Krankenkasse Kostenübernahme abklären
  - Bei Ablehnung ⇒ Privatrezept ausstellen ⇒ Patient beantragt Kostenerstattung durch Krankenkasse
  - Vertragsärztliche Verordnung ohne Vorab-Prüfung ⇒ Regress-Gefahr

# CMV-Serologie

- Voraussetzung für CMV-HIG-Prophylaxe: *CMV-Serologie*
  - ⇒ (1) **Primäre Prävention** durch Hygienemaßnahmen bei seronegativen Schwangeren ⇒ Serokonversion um 50% reduziert
  - ⇒ (2) Früherkennung der Serokonversion der Schwangeren ⇒ **sekundäre Prävention** mit CMV-HIG
- CMV-Serologie nicht in Mutterschaftsrichtlinie enthalten
  - ⇒ gehört nicht zur Routineversorgung der Schwangeren
  - ⇒ CMV-Serologie anbieten & ggf. empfehlen (v.a. bei erhöhtem Risiko wie z.B. Umgang mit Kleinkindern, 2. Schwangerschaft)

# Fetale CMV-HIG-Gabe?

- Bislang: v.a. maternale Gabe des CMV-HIG
- ⇒ Vorteile für Feten bei *intrafetal*er Gabe des CMV-HIG?
  - In welchem Ausmaß kommt CMV-HIG im Feten an?
- Problem: Bislang nur Einzelfälle beschrieben (Sato et al. 2007; Moxley, Knudtson 2008, Yamada et al. 2012)
- ⇒ Indikationsstellung?
  - nur zusätzlich zu maternaler CMV-HIG-Gabe sinnvoll
  - evtl. bei sonografisch auffälligem Feten & hohe Viruslast im FW
  - auch bei sonografisch unauffälligem Feten & CMV-Nachweis im FW?
  - Abwägung: Risiken durch Nabelschnurpunktion (u.a. fetale Bradykardie, vorzeit. Wehen/Frühgeburt, Blutung aus Nabelschnur)
- ⇒ kontrollierte Studie dringend geboten (z.B. Vergleich maternale vs. fetale Gabe des CMV-HIG)

# Fazit für die Praxis

1. CMV-Serologie anbieten (insbes. bei Kontakt mit Kleinkindern)
2. Seronegative Schwangere ⇒ **Hygienemaßnahmen** & Serologie-Kontrolle
3. Serokonversion ⇒ Prüfen: CMV-HIG-Gabe (Off-Label) vertretbar?
4. Wenn ja: Aufklärung & Einwilligung der Schwangeren
5. Kostenübernahme bei Krankenkasse abklären  
(⇒ Antragsformular bei ICON verfügbar)
6. Bei Ablehnung ⇒ Privatrezept ausstellen ⇒ Schwangere beantragt Kostenerstattung  
(⇒ Unterstützung durch ICON verfügbar)
7. Fragen & weitere Informationen  
⇒ ICON-Hotline : [www.icon-cmv.de](http://www.icon-cmv.de)