

Infektionsdiagnostik in der Schwangerschaft

Tun wir genug?

Susanne Modrow

Institut für Medizinische Mikrobiologie

Universität Regensburg

Welche Infektionen sind „schwangerschaftsrelevant“?

Infektionen, die während der Schwangerschaft nachweisbar (evidenzbasiert)

- intrauterin übertragen werden und/oder
- zu schweren Erkrankungen des Feten (Embryo-/Fetopathie) und/oder
- des Neugeborenen führen und/oder
- schwere Erkrankungen bei Schwangeren verursachen.

aus Sicht des Mutter-/Infektionsschutzes in Deutschland

- endemisch verbreitet in Mitteleuropa.

Welche mit Infektionen assoziierte Kriterien sind nicht als „schwangerschaftsrelevant“ bewertet?

Aborte, insbesondere in der Frühschwangerschaft

ca. 15-30 % aller Schwangerschaften (Industrieländer)

Frühgeburtlichkeit (Geburt < 37 SSW)

ca. 10% aller Schwangerschaften (Deutschland)

Intrauterine Wachstumsretardation (IUGR, SGA)

ca. 5-10% aller Schwangerschaften (Deutschland)

Ursachen: Fieber, Infektionen

Genetik (chromosomale Fehlverteilungen etc)

Plazentare Abnormalitäten

Unter-/Übergewicht

Umwelteinflüsse

Konsumverhalten (Rauchen, Drogen, Alkohol etc.)

Welche Infektionen sind schwangerschaftsrelevant?

Viren

Enteroviren

neonatale Sepsis

Hepatitis B Virus

perinatale Hepatitis B-Virusinfektion

Hepatitis C Virus

perinatale Hepatitis C-Virusinfektion

Herpes simplex Viren

konnatale HSV-Infektion, Herpes neonatorum

Humane Immundefizienzviren

peri-/neonatale HIV-Infektion

Influenzavirus

schwere Pneumonie der Schwangeren

Lymphozytäres Choriomeningitisvirus

konnatale LCMV-Infektion

Masernvirus

schwere Pneumonie der Schwangeren

Papillomavirus

juvenile Larynxpapillomatose

Parechoviren

neonatale Sepsis

Parvovirus B19

fetale Anämie, Hydrops fetalis

Röteln/Rubellavirus

konnatale Röteln, c-Röteln-Syndrom

Varizella-Zoster Virus

konnatale VZV-Infektion, neonatale Windpocken

Zytomegalievirus

konnatale CMV-Infektion, cCMV-Syndrom

Grün: Impfpräventabel

Welche Infektionen sind schwangerschaftsrelevant?

Bakterien

Chlamydia trachomatis	perinatale Konjunktivitis, Otitis media, Pneumonie
Listeria monocytogenes	septischer Abort, Granulomatosis infantiseptica
Neisseria gonorrhoeae	perinatale Gonokokken-Konjunktivitis
Gruppe-B-Streptokokken (Streptococcus agalactiae)	neonatale Sepsis, Meningitis, Pneumonie
Treponema pallidum	konnatale Syphilis

Parasiten

Toxoplasma gondii	konnatale Toxoplasmose, Chorioretinitis
-------------------	---

<https://www.ausschuss-fuer-mutterschutz.de/arbeitsergebnisse/hintergrundpapier>

Umgang mit schwangerschaftsrelevanten Infektionserregern aus Sicht des Mutterschutzes
(ecomed Medizin, 2023)

Wie häufig sind schwangerschaftsrelevante Infektionen?

Infektionserreger	Gesamtbevölkerung Meldungen - RKI		Kon-/perinatale Infektion/Jahr Meldungen - RKI geschätzt		
	2021	2022	2021	2022	
Viren					
Enteroviren	558	902	k.M.	k.M.	?
Hepatitis B Virus	8.684	16.631	k.M.	k.M.	ca 2-5
Hepatitis C Virus	4.764	7.980	k.M.	k.M.	ca 3-5
Herpes simplex Viren	k.M.	k.M.	k.M.	k.M.	> 1
HIV	2.259	3.264	11*	61*	
Influenzavirus	1.128	270.742	k.M.	k.M.	?
LCMV	k.M.	k.M.	k.M.	k.M.	?
Masernvirus	9	15	k.M.	k.M.	?
Papillomaviren	k.M.	k.M.	k.M.	k.M.	25-35
Parechoviren	k.M.	k.M.	k.M.	k.M.	?
Parvovirus B19	k.M.	k.M.	k.M.	k.M.	ca 100
Röteln/Rubellavirus	5	2	0	0	
Varizella-Zoster Virus	6.358	10.025	k.M.	k.M.	> 1
Zytomegalievirus	k.M.	k.M.	k.M.	k.M.	800-3.600

Wie häufig sind schwangerschaftsrelevante Infektionen?

Infektionserreger	Gesamtbevölkerung Meldungen - RKI		Kon-/perinatale Infektion/Jahr Meldungen - RKI geschätzt		
	2021	2022	2021	2022	
Bakterien					
Chlamydia trachomatis	3.925	3.834	k.M	k.M	??
Listeria monocytogenes	586	571	k.M	k.M	ca 50-60
Neisseria gonorrhoeae	828	1.125	k.M	k.M	??
Gruppe-B-Streptokokken	2.257	1.934	k.M.	k.M.	??
Treponema pallidum	6.752	8.310	k.M.	k.M.	ca 1-7
Parasiten					
Toxoplasma gondii	17	23	15	5	??

k.M.: keine Meldepflicht bzw. Meldungen survstat (RKI)

Infektionsdiagnostik – was tun wir ?

Immer

- Bei Auftreten von Symptomen, die mit den jeweiligen Infektionen vereinbar sind.
- Nach Kontakt der Schwangeren mit Personen, welche die Symptome der jeweiligen Infektion aufweisen.

Empfehlungen/Vorgaben der Mutterschafts-Richtlinien (G-BA) – Screening

Serologische Untersuchungen

- auf Infektionen ohne dokumentierte zweimalige Impfung/dokumentierte Immunität:
Röteln, Hepatitis B
Anpassung an neue Testsysteme, veränderte Epidemiologie: Röteln
Anpassung an verfügbare Impfung und Therapie: Hepatitis B
- bei begründetem Verdacht auf **Toxoplasmose** und andere Infektionen (siehe oben)
- zum Ausschluss einer **HIV-Infektion**, auf freiwilliger Basis nach vorheriger ärztlicher Beratung

Erregernachweis

- Untersuchung auf genitale **Chlamydia trachomatis-Infektion**
- bakteriologische Urinuntersuchungen soweit nach Befundlage erforderlich (z.B. bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen, Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege).

Infektionsdiagnostik – was tun wir ?

Empfehlungen/Vorgaben der AWMF-Leitlinien

- AWMF 093-001: Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen
- AWMF 021-11: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion
- AWMF 021-12: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virusinfektion
- AWMF 059-002: Diagnostik und Therapie der Syphilis
- AWMF 059-005: Infektionen mit Chlamydia trachomatis
- AWMF 055-002: HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen

.....und was könnten wir noch tun?

- Archivierung der Serumprobe aus der Frühschwangerschaft als Referenzprobe
„Booking sample“
kostengünstig, effizient, hilfreich, einfach
leider ungeliebt bei Labormediziner*innen

Infektionsdiagnostik – was können wir noch tun?

Screening - Voraussetzungen

- Zuverlässige Testsysteme
 - minimale Raten falsch positiver wie negativer Ergebnisse
 - vergleichbare Ergebnisse bei Testsystemen verschiedener Hersteller

zu berücksichtigen: Verunsicherung der Eltern
möglicherweise erhöhte Abbruchrate
- Das Testergebnis soll zu Maßnahmen führen, welche den Infektionsverlauf bei Mutter und Kind positiv beeinflussen
 - Impfung
 - Therapie
 - weitere Diagnostik
 - Beratung ?

zu berücksichtigen: „nice to know“ genügt nicht!
- Screening sollte zur Kosteneinsparung beitragen (G-BA)

Zytomegalievirus (CMV)

(Humanes Herpesvirus 5, HHV-5)

Familie:

Herpesviridae

Unterfamilie:

Betaherpesvirus

Gattung:

Cytomegalovirus

Genom: dsDNA

ca 235.000 Basenpaare

Membranhülle:

vorhanden

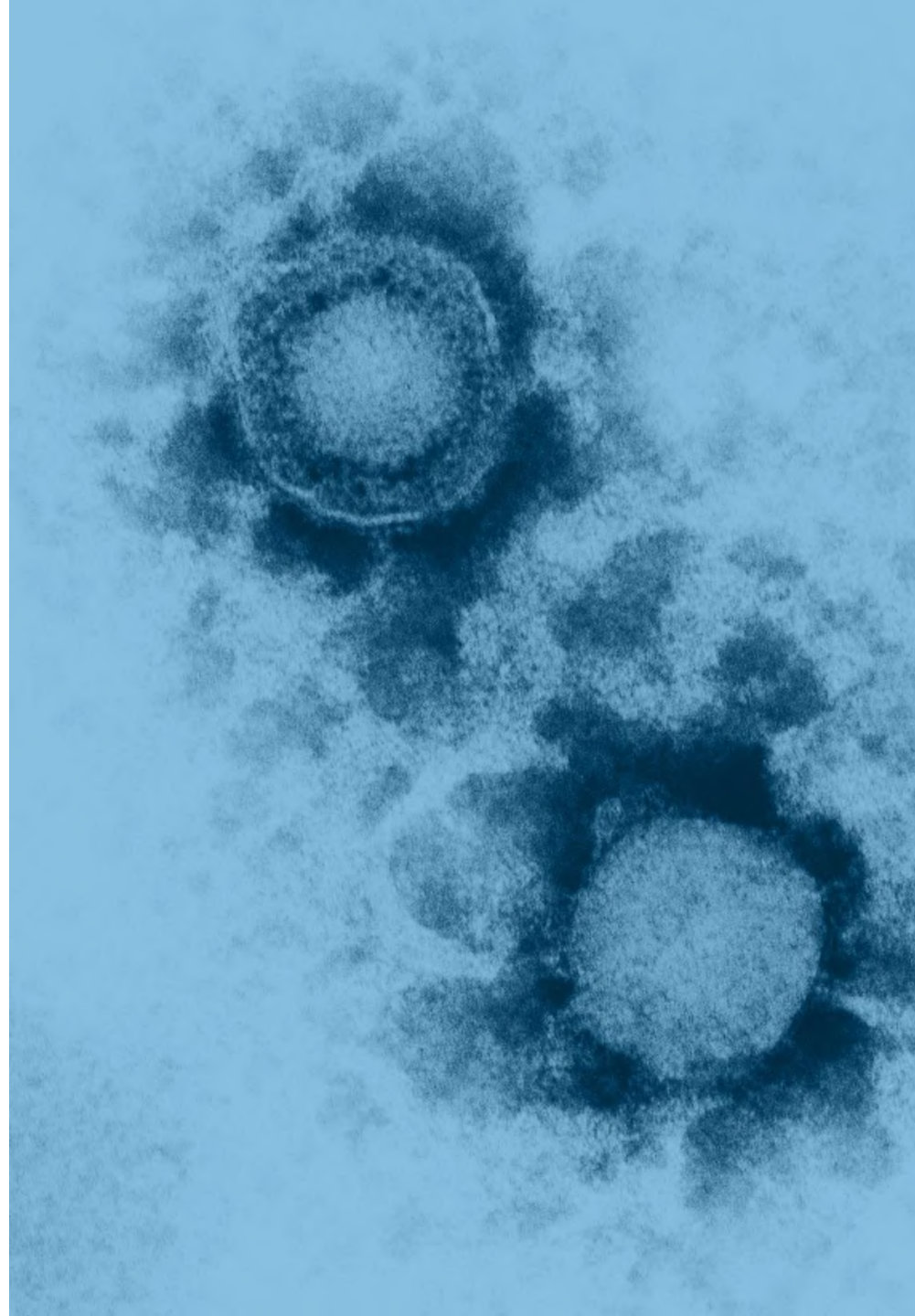
Kodierungskapazität:

ca 700 Genprodukte

> 250 Proteine

Sero-/Genotypen/Varianten:

ja, vermutlich sehr viele



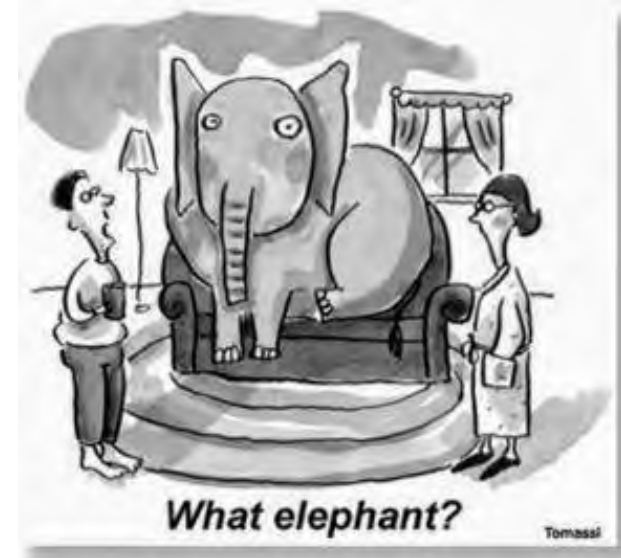
Editorial: December 2016 (JAMA Pediatrics)

Congenital Cytomegalovirus Infection: The Elephant in Our Living Room

Gail J. Demmler-Harrison

Congenital cytomegalovirus (cCMV) can be considered an elephant in our living room. Since Weller published his landmark article in 1971 reporting the ubiquity of the problem of cCMV infection in the United States and stressing its major public health importance, cCMV has been recognized as a common congenital infection that can cause liver disease, thrombocytopenia, hearing and vision loss, microcephaly, and neurodevelopmental disorders.

Despite how long we have known how common and destructive CMV can be, little has been done to stop this virus from affecting our newborns.



JAMA Pediatr. 2016;170(12):1142-1144. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.2892

Gantt S et al. *Cost-effectiveness of universal and targeted screening for congenital cytomegalovirus infection.*

USA: jährlich werden geschätzt 4143 Kinder mit cCMV-assoziierten Erkrankungen geboren (Acosta E, et al., J. Infect. Dis, 2020; 221(Suppl 1):S32-S44).

Die Infektion mit Zytomegalievirus

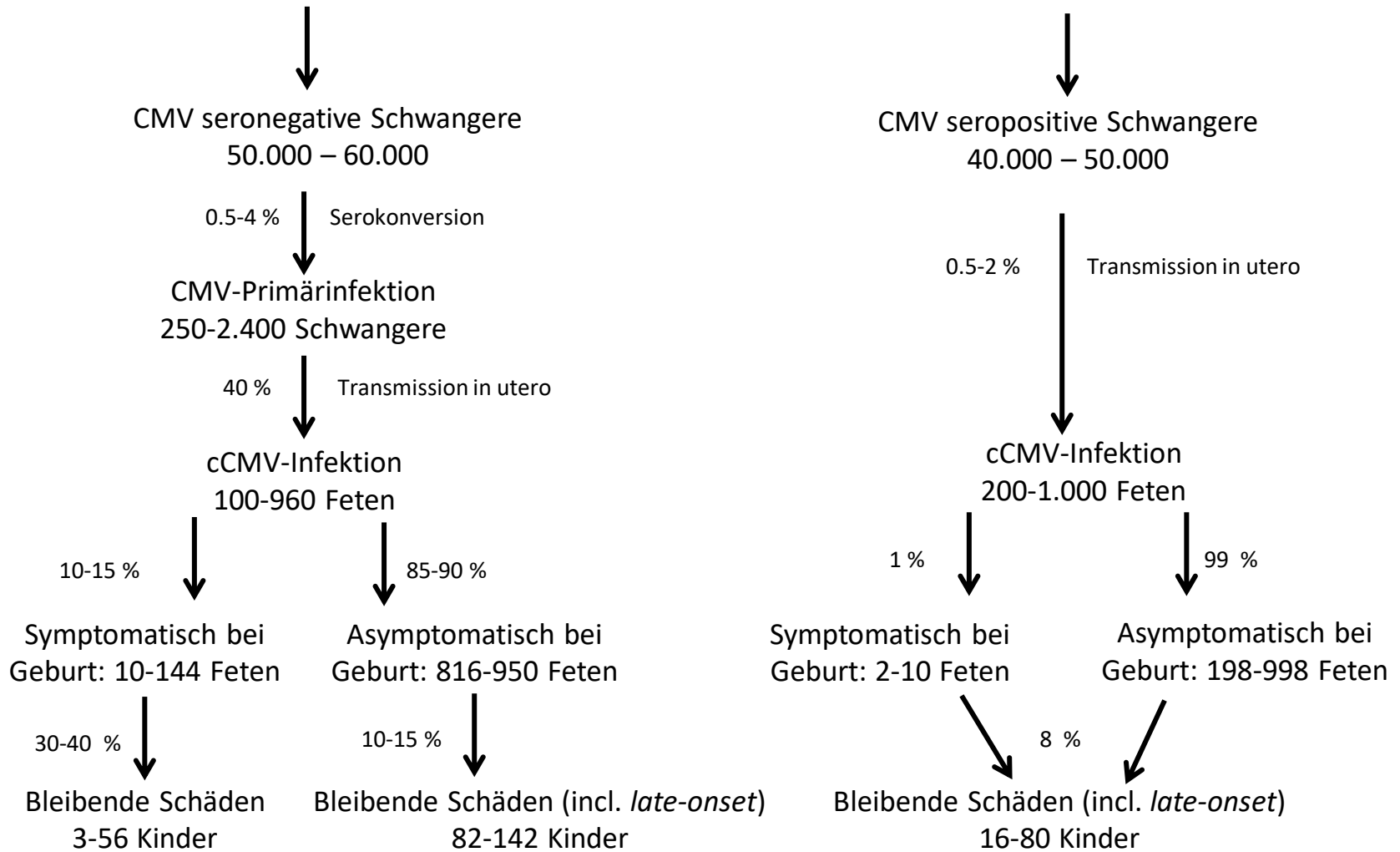
In Deutschland das infektiologische Hauptproblem in der Schwangerschaft

Keine Meldepflicht, daher unklare Zahlen zur Epidemiologie

- Seroprävalenz bei Frauen (18-50 Jahre): ca 40-50%
- Große regionale und sozioökonomische Unterschiede
- ca. 2.000-4.000 Primärinfektionen bei Schwangeren/Jahr
- ca. 800-3.600 konnatal CMV-infizierte Neugeborene/Jahr
- ca. 80-160 konnatal CMV-infizierte erkrankte Neugeborene/Jahr
- Hörverlust, Taubheit, Mikrozephalie, Entwicklungsstörungen

**Risiko: Kontakt zu Speichel und Urin von Kleinkindern (bis 3 Jahre),
meist übertragen durch Kontakte zu eigenen Kindern**

100.000 Schwangere , CMV-Seroprävalenz 40-50%



Primärinfektion: Bleibende Schäden
85-198/100.000 Kinder

Sekundärinfektion: Bleibende Schäden
16-80/100.000 Kinder

Insgesamt 101-278/100.000 Kinder mit bleibenden Schäden
Für Deutschland (ca 780.000 Geburten/Jahr):
745-2.051 Kinder mit bleibenden Schäden

Zytomegalovirus - Infektion / Erkrankung

Primärinfektion:
(postnatal erworben)

> 75% asymptomatisch,
Fieber, Myalgie, Asthenie, Rhinopharyngitis
Mononucleose-ähnliches Bild

Konnatale CMV-Infektion:
(pränatal erworben)

50-95% asymptomatisch
(abhängig vom Infektionszeitpunkt)
schwerer Verlauf: CMV-Primärinfektion
der Schwangeren perikonzeptionell und
im 1. Trimenon (SSW 1-14)

Latenz:

obligat, asymptomatisch, lebenslang

Ausscheidung:
Übertragung:

Speichel, Urin, Genitalsekrete, Muttermilch
Schmierinfektion

Sekundärinfektion:
(Reaktivierung/Reinfektion)

postnatal generell asymptomatisch,
Häufigkeit und Auslöser: unklar
intrauterine Übertragung möglich
schwerer Verlauf: CMV-Sekundärinfektion
im 1. Trimenon (SSW 1-14)

Impfung:

nicht verfügbar



Koninatale CMV-Infektion: Fetale Symptome

Zerebrale Auffälligkeiten		Extrazerebrale Auffälligkeiten
Schwere Auffälligkeiten	Milde Auffälligkeiten	
Ventrikulomegalie, ≥ 15 mm	Milde Ventrikulomegalie, 10-15 mm	Hyperechogener Darm
Periventrikuläre Echogenitätserhöhung	Intraventrikuläre Synechien	Hepatomegalie (linker Leberlappen > 40 mm)
Hydrocephalus	Intrazerebrale Verkalkungen	Intrauterine Wachstumsretardierung
Mikrozephalie, $< -2SD$	Subependymale Zysten	Oligo-, Polyhydramnion
Vergrößerte Cisterna magna, ≥ 8 mm	Plexus choroideus Zysten	Aszites, Pleuraerguss, subkutanes Ödem, Hydrops fetalis
Vermishypoplasie	Vaskulopathie (verstärkte Echogenität im Ultraschall) der Aa lenticulo-striatae in den Basalganglien	Plazentamegalie
Por-, Lissenzephalie		Intrahepatische Verkalkungen
Periventrikuläre zystische Läsionen		
Corpus callosum Agenesie		



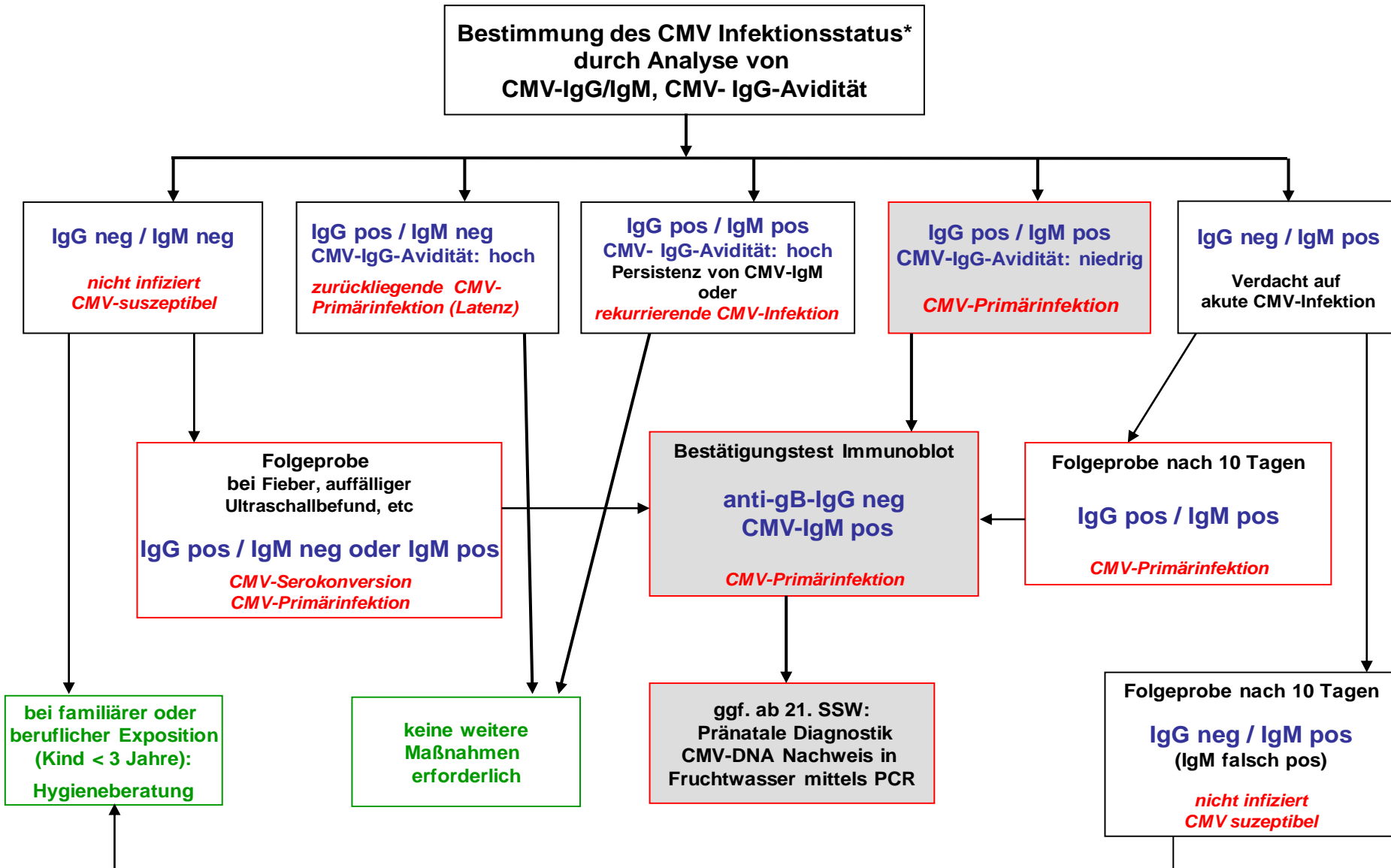
Konnatale CMV-Infektion: Symptome bei Neugeborenen

Klinische Zeichen

Allgemeine Auffälligkeiten	Frühgeburtlichkeit intrauterine Wachstumsretardierung (erniedrigtes Geburtsgewicht entsprechend des Gestationsalters, < 3. Perzentile)
Auffälligkeiten der Haut	disseminierte Petechien, Purpura, „Blueberry-muffin-baby“ Verdinikterus (direkte Hyperbilirubinämie)
Auffälligkeiten des zentralen Nervensystems (inkl. Hör- und Sehfunktion)	Schallempfindungsschwerhörigkeiten bis Taubheit (Neugeborenen-Hörscreening) Chorioretinitis inkl. retinale Narben, Optikusatrophie Mikrozephalie, Ventrikulomegalie, lentikulostriatale Vaskulopahtie, periventrikuläre Hyperechogenität Migrationsstörungen des ZNS
Klinisch-neurologische Störungen	Motorische Entwicklungsstörung, Zerebrale Krampfanfälle
Pathologie des Magen-/Darmtraktes	Hepatosplenomegalie Hepatitis, Enteritis (bis nekrotisierende Enterokolitis)
Pathologien der Atemwege	Pneumonie



Die Labordiagnostik der CMV-Infektion ist nicht trivial



Prävention der CMV-Primärinfektion der Schwangeren

- AWMF-093-001:**
- bei Schwangeren mit Kontakt zu Kindern (< 3 Jahre)
 - CMV-IgG/IgM: bei Feststellung der Schwangerschaft;
 - bei CMV-IgM positiv: Bestimmung der CMV-IgG-Avidität zur Abklärung einer CMV-Primärinfektion
 - bei CMV-Seronegativität: SSW 12-14: erneutes CMV-IgG zur Bestimmung der möglichen CMV-Serokonversion und Abklärung einer während der Zwischenzeit erfolgten CMV-Primärinfektion
- Sanchez-Durán et al., (Universal screening programme, CITEMB study) 2023
BMJ Open;13(7):e071997. doi:10.1136/bmjopen-2023-071997

- Maßnahmen:**
- bei allen Schwangeren, insbesondere bei CMV-Seronegativität:
 - **Hygieneberatung:** Vermeidung von Kontakten zu Urin und Speichel von Kindern < 3 Jahre
- Kontrollierte Studien zeigen die Effektivität dieser Maßnahme zur Prävention von CMV-Primär-/Reinfektionen der Schwangeren, intrauteriner CMV-Übertragung und von cCMV-Symptomen bei Neugeborenen.
- Adler et al., 2004, J Pediatr, **145**(4): p485-491;
Revello et al., 2016, EBioMedicine, **2**(9): p1205-1210)

Prävention der konnatalen CMV-Infektion

Maßnahmen: - bei Schwangeren mit diagnostizierter CMV-Primärinfektion oder bei Serokonversion:

Off-label Therapie zur Verhinderung der transplazentaren Übertragung und der Infektion des Feten bei CMV-Primärinfektion im 1. Trimester

1. Immunglobulin (HIG): Zeitnah zum Zeitpunkt der CMV-Primärinfektion:
> 93% der Feten HIG-behandelter Schwangerer nicht infiziert (Beobachtungsstudie)
Kagan et al., 2021, Ultrasound Obstet Gynecol. 57:560-567

2. Valaciclovir: Zeitnah zum Zeitpunkt der CMV-Primärinfektion:
signifikant weniger infizierte Feten und Neugeborene,
weniger symptomatisch infizierte Neugeborene in internationalen Studien
Shahar-Nissan et al. 2020, Lancet. 396:779-785
Zammarchi et al., (MEGAL-ITALI study) 2023 Am J Obstet Gynecol MFM.
Epub ahead of print. PMID: 37516151
Chatzakis et al., (An individual patient data meta-analysis) 2023. Am J Obstet Gynecol.. Epub ahead of print. PMID: 37473793.

Labordiagnostik der cCMV-Infektion beim Neugeborenen

Wann?

Während der ersten bis zweiten Lebenswoche.

CMV-seropositive Mütter scheiden CMV in der Milch aus und übertragen es auf die gestillten Kinder; dies beeinflusst die korrekte Diagnose. Die postnatalen CMV-Infektionen verlaufen ohne Symptome.

Wie?

Bestimmung der CMV-DNA-Last durch quantitative PCR in einer Urin-Probe des Neugeborenen.

Wen?

- Neugeborene von Müttern mit CMV-Primärinfektion
- Frühgeborene
- Neugeborene mit Symptomen / klinischen Auffälligkeiten, die mit einer konnatalen CMV-Infektion vereinbar sind
- Neugeborene, bei denen es während der Entwicklung Hinweise/ Symptome für eine fetale CMV-Infektion gegeben hat (Ultraschall)

Warum?

- Frühzeitige Diagnose zur Klärung der Infektion/Erkrankung
- Kontrolluntersuchungen (Erkennung von late-onset Symptomen)
- Früher Beginn der antiviralen Therapie (Valganciclovir)
- symptomatische Therapie (z.B. Cochlea-Implantat)
- Förderung der Entwicklung etc.

Schlußfolgerng

Infektionsdiagnostik bei Schwangeren – Tun wir genug?

Wir tun eine ganze Menge, es könnte aber mehr sein!

Was sollten wir in Angriff nehmen?

- 1. Diagnostik der Zytomegalievirus-Infektion bei Schwangeren und/oder bei Neugeborenen**
- 2. Diagnostik der Toxoplasmose-Infektion bei Schwangern**

Was sollte berücksichtigt werden?

Anpassung der Regeln an sich verändernde Situationen

- 1. neue Möglichkeiten zur Therapie**
- 2. neue Strategien zur Impfprävention**
- 3. neue Infektionserreger in Deutschland**
- 4. verbesserte Beratung und Umsetzung bestehender Regeln**
- 5. sowie.....**