



Infektionen in der Schwangerschaft

J. Jückstock, R. Kästner, A. König,
J. Knabl, S. Hutter, I. Mylonas,
T. Blankenstein, L. Schröder, B. Kost,
I. Alba-Alejandre, A. Gingelmaier
und K. Friese

Perinatalzentrum der
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde,
Campus Innenstadt –
Ludwig-Maximilians-Universität München;
Klinikum Hallerwiese, Nürnberg;
Frauenärztliche Gemeinschaftspraxis
München-Pasing

*Pränatale Infektion – Schwangerschaft –
pränatale Diagnostik – pränatale Therapie*

gynäkologische praxis 40, 201–211 (2016)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

■ Einleitung

Prä- und perinatale Infektionen sind deutschlandweit für etwa 5,6 % aller neonatalen Mortalitäten verantwortlich; europaweit für etwa 13,5 % (1). Allerdings werden Infektionen als Todesursache statistisch nicht immer genau genug erfasst, sodass die geschätzte Anzahl höher liegt (2). Je nach Art, Zeitpunkt und Schweregrad der Infektion kann pränatal ein Abort oder intrauteriner Fruchttod, bei nicht letal verlaufenden Infektionen Frühgeburtlichkeit (3) oder leichte bis gravierende neonatale Morbidität die Folge sein.

Mit einer Inzidenz von etwa 0,5–2 % (4) und einer vertikalen Transmissionsrate von der Mutter auf den Fetus von etwa 30–50 % ist die Cytomegalievirus(CMV)-Infektion der häufigste Grund für virusbedingte fetale und neonatale Schädigungen (5).

Durch eine steigende Zahl an Migrantinnen, nimmt auch der Anteil HIV-positiver Schwangerer in Deutschland stetig zu bei gleichzeitig deutlich abnehmender Rate an kongenitalen Infektionen der Neugeborenen (6).

Im Folgenden werden Häufigkeit, klinische Symptomatik, Diagnosemöglichkeiten, fetale Konsequenzen und gegebenenfalls prophylaktische bzw. therapeutische Ansätze von einigen Infektionserkrankungen in der Schwangerschaft sowie deren praktische Bedeutung im klinischen Alltag erläutert.

■ Virale Infektionen

Parvovirus B19

Parvovirus-B19-Infektionen treten durchschnittlich bei etwa 7,5 % aller Schwangerschaften auf und bleiben häufig unbemerkt (7). Die Feten sind vor allem in den ersten 10–12 Wochen nach der maternalen Infektion gefährdet; man geht von einer Transmissionsrate von 30–50 % aus (8).

Häufig fällt die Infektion durch einen zunehmenden Hydrops und eine erhöhte Flussge-

schwindigkeit in der A. cerebri media auf, was durch die fetale Anämie bedingt wird (► Abb. 1).

Die Diagnostik erfolgt durch maternale serologische Untersuchungen und eine engmaschige sonographische Überwachung des Fetus; bei einer transfusionspflichtigen Anämie ab der etwa 24. SSW, auch durch direkten Virusnachweis im Nabelschnurblut bei der Chordozentese (9). Ist die fetale Anämie nicht selbstlimitierend, ist die intrauterine Transfusion mittels Chordozentese, neben der vorzeitigen Entbindung, die einzig mögliche Therapie (10).

Cytomegalie

Die Immunitätsbestimmung für Cytomegalie (CMV) in der Frühschwangerschaft ist nach wie vor kein Bestandteil der in den Mutterschafts-Richtlinien vorgeschriebenen Vorsorgeuntersuchungen und kann daher nur als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) erfolgen. Im Hinblick darauf, dass die CMV-Infektion die weltweit häufigste virusbedingte konnatale Infektion ist, sollte Frühschwangeren diese serologische Untersuchung dennoch angeboten werden.

Die maternalen Symptome der Erkrankung sind sehr unspezifisch mit Kopf- und Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit und manchmal Halsschmerzen und fehlen nicht selten ganz. Eine maternofetale Übertragung des Virus, vor allem in den ersten 20 SSW, kann zu schwerwiegenden Organfehlbildungen des Fetus führen. Die Diagnostik in der Schwangerschaft beinhaltet serologische Untersuchungen der Mutter mit Bestimmung der CMV-IgM- und IgG-Antikörper, gegebenenfalls mit Aviditätstestung, sowie sonographischen Kontrollen des Fetus, um Auffälligkeiten, wie Mikrozephalie, Hirnventrikelvergrößerungen oder Hyperechogenitäten im Bereich des Darms, erkennen zu können.

Mittels Amniozentese kann eine fetale Infektion relativ sicher nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden, wenn der Punktionszeitpunkt mit ausreichend Zeitabstand gewählt wurde. Allerdings sind die meisten

sonographisch unauffälligen Feten selbst bei positiver Amniozentese bei Geburt ebenfalls unauffällig, entwickeln jedoch in etwa 10 % Spätschäden (5).

Therapeutische Optionen sind bei symptomatischen infizierten Neugeborenen die Gabe von Ganciclovir oder Valganciclovir, das jedoch aufgrund teratogener und mutagener Effekte nicht in der Schwangerschaft angewendet werden sollte.

Studien haben gezeigt, dass die pränatale Gabe von CMV-Hyperimmunglobulin im Sinne einer passiven Immunisierung komplikationslos übertragen wird und häufig die Infektion des Fetus verhindern kann (siehe Abschnitt »Neuer Therapieansatz bei CMV-Infektion«).

Herpes

Die Diagnose einer Herpesinfektion wird meist klinisch anhand der charakteristischen Effloreszenzen gestellt (► Abb. 2). Reinfektionen verlaufen häufig symptomärmer, aber auch Primärinfektionen können asymptomatische Verläufe zeigen. Pränatale Infektionszeichen (Wachstumsretardierung, Mikrozephalie und intrakranielle Kalzifikationen) unterscheiden sich kaum von denen durch andere Erreger hervorgerufene Auffälligkeiten und sind daher allein durch sonographische Untersuchungen nicht eindeutig zu diagnostizieren (11, 12).

Neugeborene, die sich intrapartal infizieren, können lediglich lokale, aber auch generalisierte (Herpes-simplex-Virus[HSV]-Sepsis, HSV-Enzephalitis mit ZNS-Beteiligung) Infektionen entwickeln und haben eine Mortalitätsrate von 15 % (Enzephalitis) bis 57 % (Sepsis) (13–15). Bei offenen Läsionen im Genitalbereich oder Herpes-Prodromen (16) zum Zeitpunkt der Entbindung wird als Geburtsmodus die primäre Sectio empfohlen, da sich hierdurch das Infektionsrisiko für das Kind deutlich senken lässt (17).

Schwangeren, die unter häufigen Rezidiven leiden, kann ein vaginaler Geburtsversuch angebo-

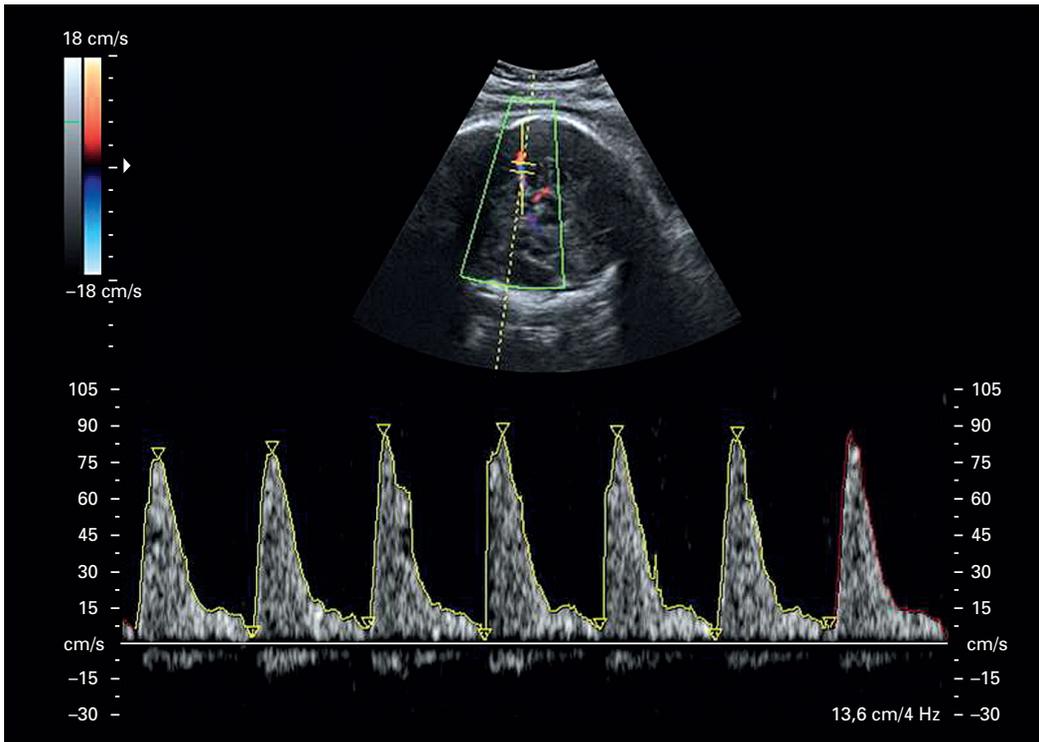


Abb. 1 | Erhöhte Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media als sonographisches Zeichen einer fetalen Infektion

ten werden, wenn ab der 36. SSW eine Prophylaxe mit Aciclovir (4x200 mg p.o.) durchgeführt wird (16, 18). Allerdings muss Aciclovir aufgrund unzureichender klinischer Daten in der Schwangerschaft im off label use verordnet werden, wengleich bislang im Aciclovirregister keine Hinweise auf gehäufte Fehlbildungen nach Aciclovirtherapie gelistet sind.

Einen Algorithmus zum Vorgehen bei Verdacht auf eine Herpes-(Re-)Infektion in der Schwangerschaft zeigt ► Abb. 3.

Varizellen

Erstinfektionen mit Varizellen in der Schwangerschaft sind aufgrund der hohen Prävalenzraten von etwa 97% sehr selten (7). Auch rekurren- de Varizelleninfektionen im Sinne eines Herpes

zoster kommen vergleichsweise selten vor (etwa 0,2%) und führen nicht zu einer vertikalen Transmission (7, 19). Klinisch kann eine Erstinfektion mit Varizellen in der Schwangerschaft schwerer verlaufen, als im Kindesalter oder bei Nicht-Schwangeren, mit der Ausbildung einer manchmal letal verlaufenden Varizellenpneumonie (20, 21). Die Gefahr einer vertikalen Transmission mit konsekutiven fetalen Schädigungen ist zwischen der 13. und 20. SSW am größten. Mögliche Folge einer kongenitalen Varizelleninfektion ist die Entwicklung eines neonatalen Varizellensyndroms mit Extremitätenhypoplasien, Augenveränderungen, Hautbeteiligung und neurologischen Defekten. Die perinatale Mortalität liegt bei etwa 30% (22). Erfolgt die Primärinfektion der Mutter in den letzten 3 Wochen vor der Geburt (mit Erkrankungsbeginn der Mutter bis zu 2 Tage post partum), besteht die Gefahr einer neonatalen Varzellenerkrankung.



Abb. 2 | *Genitale Läsionen bei Herpesinfektion in der Schwangerschaft (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Dr. Mylonas, München)*

Die Diagnosestellung erfolgt neben dem klinischen Bild über serologische Untersuchungen. Bei Kontakt zu Varizelleninfizierten und fehlender bzw. unbekannter Immunität sowie bei klinischem Verdacht auf eine Varizelleninfektion ist die Bestimmung von IgG- und IgM-Antikörpern indiziert. Präventiv kann vor Beginn der Schwangerschaft eine Lebendimpfung durchgeführt werden, deren Effektivität bei mehr als 95 % liegt (23, 24), die jedoch in der Schwangerschaft kontraindiziert ist. Bei bereits erfolgtem Kontakt während der Schwangerschaft kann eine Postexpositionsprophylaxe mit IgG-Antikörpern im Sinne einer passiven Impfung erfolgen.

Bei einer aktiven Varizelleninfektion in der Schwangerschaft können sowohl Mutter als auch Neugeborenes effektiv mit Aciclovir therapiert werden (25).

Low-risk-HPV (humanes Papillomavirus)

Eine HPV-Infektion in der Schwangerschaft ist relativ selten (etwa 0,25%) und verläuft

meistens mehr oder weniger asymptomatisch (26). Therapiebedürftig sind Kondylome in der Schwangerschaft nur, wenn sie der Patientin Beschwerden verursachen. Selbst nach destruierenden Verfahren, wie z. B. Laserung, sind die Rezidivraten noch während der Schwangerschaft jedoch sehr hoch, sodass eine Sanierung nach Möglichkeit erst ab der 34. SSW erfolgen bzw. die Entbindung abgewartet werden sollte (27). Die meisten Kinder infizieren sich während der Geburt und können Larynx- und selten auch Bindehautpapillome entwickeln (28).

Da dies jedoch nur mit einer Häufigkeit von etwa 1:8000 zu erwarten ist, spricht nichts gegen eine vaginale Geburt, solange die Geburtswege nicht von Kondylomen verlegt sind (▶ Abb. 4).

■ Bakterielle Infektionen

Gruppe-B-Streptokokken

Durch eine vaginale Infektion der Schwangeren mit Gruppe-B-Streptokokken (GBS) ist der Fetus pränatal nicht gefährdet. Intrapartal kann es jedoch zur Übertragung mit konsekutiver Morbidität des Neugeborenen kommen.

Die GBS-Infektion wird in 2 Formen eingeteilt (early-onset und late-onset) und kann bei Neonaten sehr schwere Verläufe mit Sepsis, Meningitis, Dyspnoe und Bradykardien zeigen.

Sie sollte daher durch prophylaktische antibiotische Therapie nach Möglichkeit vermieden werden. Allerdings ist es nicht notwendig, die Mutter zu sectionieren, da sich dadurch die Rate an Late-onset-Infektionen nicht wesentlich senken lässt, weil die postnatale Infektion in diesen Situationen von größerer Bedeutung zu sein scheint, als die peripartale Transmission (29).

Gemäß der S2k-Leitlinie wird die intrapartale Applikation von Penizillinen (oder bei Allergien mit Clindamycin) empfohlen. Damit lässt sich die Rate an Early-onset-Infektionen um bis zu 90 % senken (29–31).

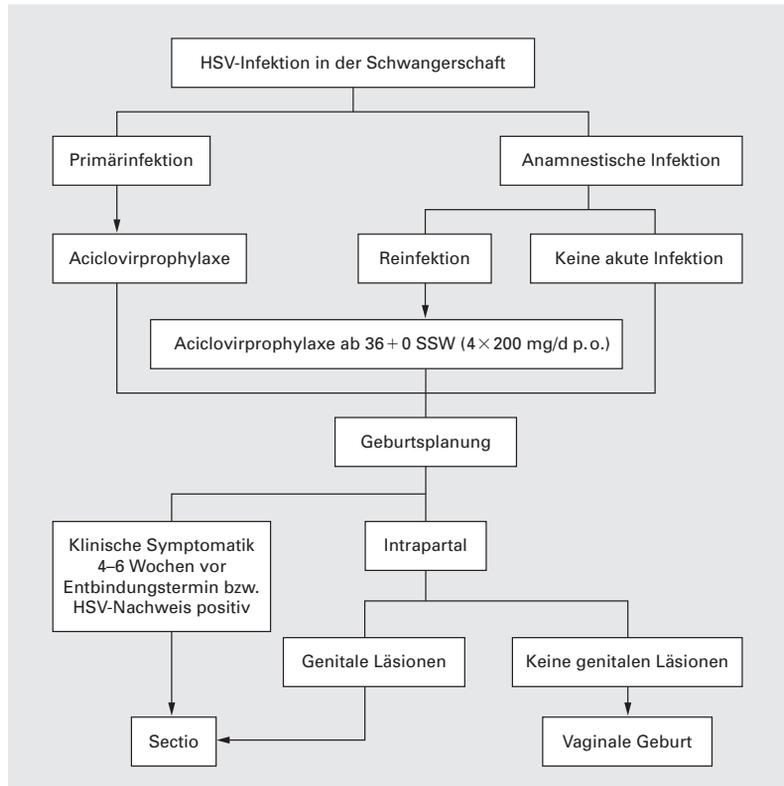


Abb. 3 | Algorithmus bei fraglicher HSV-Infektion in der Schwangerschaft; nach (16)

Ein bakteriologischer vaginaler Abstrich als Screening zwischen der 35. und 37. SSW wird ebenfalls empfohlen, ist jedoch bislang nicht in den Mutterschafts-Richtlinien enthalten und muss im Mutterpass gesondert vermerkt werden.

Hilfreich für das die Schwangere entbindende Personal ist die Hervorhebung eines positiven Befundes, z. B. mittels Textmarker. Bei unbekanntem GBS-Status und zusätzlichen Risikofaktoren (Frühgeburtlichkeit, >18 Stunden zurückliegender Blasensprung, GBS-Infektion in vorangegangener Schwangerschaft) empfiehlt sich eine prophylaktische antibiotische Therapie analog der Leitlinie.

Chlamydien

Man nimmt an, dass die Prävalenzrate von Chlamydieninfektionen in der Schwangerschaft

bei 1–5% liegt, wobei Frauen <25 Jahren am häufigsten betroffen sind. Das Chlamydien-screening in der Frühschwangerschaft aus Morgenharn oder mittels Zervixabstrich ist in den Mutterschafts-Richtlinien enthalten, um bei häufig klinisch stumm verlaufender Infektion rasch die Diagnose stellen und eine Therapie einleiten zu können.

Geeignete Antibiotika in der Schwangerschaft sind Erythromycin (bzw. Clarithromycin) und Amoxicillin; allerdings wird empfohlen, nicht vor der 14. SSW mit einer Therapie zu beginnen (32). Mögliche Folgen einer unbehandelten Chlamydieninfektion sind pränatal vorzeitiger Blasensprung und Frühgeburtlichkeit, außerdem ein geringes Geburtsgewicht, bei Neugeborenen Konjunktivitis und Atemwegsinfektionen, wobei vaginal geborene Kinder häufiger (66,7%) betroffen sind als per Sectio geborene.



Abb. 4 | *Condylomata acuminata* (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Dr. Mylonas, München)

Die effektivste Prophylaxe besteht im Chlamydien-Screening in der Frühschwangerschaft mit rascher und effektiver Therapie.

Die postnatal verabreichte Cr de-Prophylaxe mit Silbernitrat dagegen wird in Deutschland mittlerweile nicht mehr angewendet (33), w nneleich sie von der WHO für Entwicklungsländer nach wie vor empfohlen wird.

Mykoplasmen und Ureaplasmen

Eine Infektion mit Mykoplasmen oder Ureaplasmen (Mollicutes) verläuft für die Schwangere meist symptomlos, selten zeigt sich das klinische Bild einer Vaginose bzw. Zervizitis (34). Diagnostiziert wird die Infektion mittels Vaginal- oder Zervixabstrich, wobei dem Labor meist extra mitgeteilt werden muss, dass der Nachweis dieser Bakterien erfolgen soll. Ein generelles Screening auf Mollicuten ist jedoch aufgrund der häufigen asymptomatischen und apathogenen Besiedelung Schwangerer nicht

sinnvoll (35). Treten allerdings Fr hgeburtsbestrebungen auf, wird der mikrobiologische Nachweis empfohlen.

Feten können sich intrauterin bzw. intrapartal infizieren (Transmissionsrate 50–88%) (36–38) mit möglicher konsekutiver, potenziell lebensbedrohlicher, Pneumonie oder Meningitis, vor allem bei Frühgeborenen.

Bei positivem Befund sollte auch bei fehlender Symptomatik eine antibiotische Therapie der Schwangeren mit Makroliden (z. B. Clarithromycin) erfolgen, da anderenfalls eine progrediente Zervixinsuffizienz und/oder vorzeitige Wehentätigkeit mit drohender Frühgeburt aus der Infektion resultieren können. Allerdings weisen neuere wissenschaftliche Erkenntnisse darauf hin, dass Neugeborene, deren Mütter im 3. Trimenon Makrolide verabreicht bekommen haben, ein um den Faktor 1,8 erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pylorusstenose haben (39, 40). Eine mögliche Therapiealternative ist durch Clindamycin gegeben.

■ Prä- und perinatales Management bei HIV-Infektion

Viruslast und Compliance der Schwangeren sind die wichtigsten Parameter bei der Wahl des Geburtsmodus und der Empfehlung zum Stillen.

Ein HIV-Test sollte in jeder Schwangerschaft mit dem Einverständnis der Patientin durchgeführt werden. Da nach den Mutterschafts-Richtlinien im Mutterpass nur die Beratung, aber weder die Durchführung noch das Ergebnis des Tests vermerkt werden dürfen, wäre es wünschenswert, den Befund gesondert als Ausdruck in den Mutterpass einzulegen, um Unklarheiten zu vermeiden.

Bei in der Schwangerschaft neu diagnostizierter Infektion ist ein möglichst rascher Therapiebeginn, besonders bei fortgeschrittenem Gestationsalter, für das kindliche Outcome entscheidend. Meist wird eine Kombinationstherapie aus einem Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor, einem Proteaseinhibitor und seit kurzem

auch einem Integrasehemmer zur konsequenten und dauerhaften Senkung der Viruslast, möglichst unter die Nachweisgrenze, angewendet.

Bei diesen Schwangeren kann eine vaginale Geburt angestrebt werden, da die Infektionsgefahr für das Kind nicht höher ist als bei primärer Sectio (41).

Postnatal erhalten die Kinder unabhängig vom Geburtsmodus je nach Transmissionsrisiko eine Postexpositionsprophylaxe.

Stillen wird momentan gemäß den Richtlinien der WHO in westlichen Ländern generell nicht empfohlen (42), allerdings gibt es Hinweise, dass bei nicht nachweisbarer Viruslast und guter Compliance der Mutter das Infektionsrisiko für das Neugeborene minimal ist, und Berichten zufolge wurde das HI-Virus einiger gut informierter Mütter, die sich bewusst dafür entschieden hatten zu stillen, tatsächlich nicht auf die Kinder übertragen (43).

Eine engmaschige Schwangerenvorsorge sowie regelmäßiges Monitoring von CD4-Zellzahl und Viruslast über die gesamte Schwangerschaft sollte stattfinden, um gegebenenfalls die Therapie rechtzeitig anpassen zu können. Mithilfe dieser Maßnahmen kann das Risiko für eine vertikale Transmission der HIV-Infektion auf <1% gesenkt werden (6).

Stigmatisierung und Ausgrenzung ist auch heute noch eine große Belastung für die Betroffenen: Den nach wie vor häufigen und zum Teil irrationalen Ängsten, auch der behandelnden Ärzte und Hebammen, vor Menschen mit HIV-Infektion oder AIDS kann nur durch regelmäßige Teamfortbildung und Selbstreflexion begegnet werden.

■ Präventive Maßnahmen

Impfung

Für einige schwangerschaftsrelevante Infektionserkrankungen stehen aktive und passive Impfungen zur Verfügung. Bei bekanntem Kin-

derwunsch sollte nach Möglichkeit vor Eintritt der Schwangerschaft der Impfstatus überprüft und eventuell fehlende Impfungen nachgeholt bzw. aufgefrischt werden (44).

Expositionsprophylaxe

Je nach Übertragungsweg (Tröpfcheninfektion, Schmierinfektion, Übertragung durch Blut- oder Sexualkontakt) und Infektiosität der Erreger, sollte bei fehlender Immunität auf eine sorgfältige Expositionsprophylaxe geachtet werden. Entscheidend ist hierfür die Aufklärung der Schwangeren, um das Bewusstsein für mögliche Infektionsquellen zu stärken.

Bei nicht zu vermeidender beruflicher Exposition kann die Entscheidung für ein Beschäftigungsverbot getroffen werden. Dadurch entstehen weder der Schwangeren noch dem Arbeitgeber (finanzielle) Nachteile, da die hiermit verbundenen Kosten, wie Verdienstausschlag, im Allgemeinen durch die Krankenkassen übernommen werden und nicht zu Lasten des Arbeitgebers gehen (45).

■ Pränatale Diagnosemöglichkeiten

Sonographie

Wichtigstes Medium zur Diagnose pränataler Infektionen bleibt die Sonographie, da hierdurch bereits früh Auffälligkeiten, wie z. B. ein Polyhydramnion, entdeckt werden können. Auch intrauterin bereits feststellbare fetale Manifestationen von Infektionserkrankungen können dadurch erkannt werden. Hierzu zählen neben Kalzifikationen (vor allem intrakraniell und intrahepatisch), ein hyperechogener Darm, Mikrozephalie, sowie Aszites bzw. Hydrops fetalis (11).

Serologie

Zur Diagnostik von Infektionserkrankungen der Schwangeren bieten sich neben dem direkten Erregernachweis (z. B. mittels PCR) vor allem serologische Untersuchungen mit Bestimmung von

IgM- und IgG-Antikörpern an, da hierbei häufig auch eine Einschätzung des Infektionszeitpunkts ermöglicht wird. Durch Aviditätsbestimmungen kann der Zeitraum der Infektion häufig noch genauer eingegrenzt werden (44, 46). Prinzipiell ist es auch möglich, fetale serologische Untersuchungen durchzuführen, hier ist jedoch meist der Virusnachweis mittels PCR aus dem Fruchtwasser oder Fetalblut aussagekräftiger.

Invasive Diagnostik

Invasive diagnostische Maßnahmen, wie Amniozentese oder Chordozentese, sollten speziellen Fragestellungen vorbehalten bleiben und nur durchgeführt werden, wenn sich aus dem Befund unmittelbare Konsequenzen ergeben oder wenn sie mit therapeutischen Maßnahmen (z. B. fetale Transfusion) kombiniert werden können.

Mikrobiologische Diagnostik

Will man lokale Infektionen nachweisen (z. B. bei Chlamydien, GBS, HPV oder Herpes), ist der Erregernachweis mittels bakteriologischer Abstriche eine erprobte und geeignete Methode (47). Dabei sollte jedoch darauf geachtet werden, den Abstrich vor Beginn der antibiotischen Therapie abzunehmen, da sonst das Ergebnis verfälscht bzw. eine Infektion übersehen werden kann.

■ Neuer Therapieansatz pränataler CMV-Infektionen

Nach den ermutigenden Ergebnissen der Nigro-Studie (48) wurde eine europaweite randomisierte klinische Studie mit mehr als 25000 Schwangeren initiiert (Principal Investigator Prof. Dr. Friese, München), in der CMV-negative Schwangere bei Serokonversion nach Studieneinschluss CMV-Hyperimmunglobulin (HIG) erhalten. Schwangere mit primärer CMV-Infektion, die jedoch keine Studienteilnehmerinnen sind, können analog des Studienprotokolls mit 200 IE CMV-HIG therapiert werden, wenn die Schwangerschaft nicht so weit fortgeschritten

ist, dass die frühzeitige Entbindung die bessere Alternative darstellt, um eine Infektion des Kindes nach Möglichkeit zu verhindern. Die Verabreichung kann entweder i.v. als Therapie der Mutter oder mittels Chordozentese erfolgen.

Da das Präparat jedoch in dieser Indikation in Deutschland bisher nicht zugelassen ist, muss die HIG-Therapie allerdings im off label use oder innerhalb von Studien erfolgen.

Nach Veröffentlichung der Daten von Revello et al. (49), die keinen eindeutigen Nutzen der Therapie belegen konnten, bewilligen einige Krankenkassen die Kostenübernahmeanträge jetzt nicht mehr.

■ Fazit für die Praxis

- Wengleich einige wichtige Infektionserkrankungen mittels der in den Mutterschafts-Richtlinien verankerten Screeninguntersuchungen in der (Früh-)Schwangerschaft zuverlässig identifiziert und gegebenenfalls frühzeitig therapiert werden können, um eine Übertragung und Schädigung des Fetus nach Möglichkeit zu verhindern, wird die Untersuchung auf andere Erreger nur als IGeL angeboten.
- Dennoch sind teilweise gerade Infektionen, die nicht routinemäßig gescreent werden, einerseits relativ häufig, andererseits mit teilweise schwerwiegenden prä- und perinatalen Problemen assoziiert und führen bisweilen zu irreversiblen Spätfolgen, vor allem, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt werden.
- Deshalb ist es wichtig, die Schwangeren über geeignete präventive Maßnahmen, wie Impfungen, Expositionsvermeidung und allgemeine hygienische Hinweise, zu informieren.
- Bei Verdacht auf eine Infektionskrankheit in der Schwangerschaft sollte gezielt oder mittels Breitbandanalysen (TORCH-Diagnostik) danach gesucht werden, um rasch und effizient therapieren zu können, wenn sich der Verdacht bestätigt.

■ Zusammenfassung

Prä- und perinatale Infektionen sind für viele fetale und neonatale Schädigungen verantwortlich und Ursache für die Mehrheit aller Frühgeburten vor der 30. SSW.

Einige dieser Infektionen werden durch Screeninguntersuchungen gemäß den Mutterschafts-Richtlinien in der (Früh-)Schwangerschaft zuverlässig erkannt und können dadurch rechtzeitig und effektiv behandelt werden, um eine Infektion des Fetus zu verhindern. Daneben gibt es andere Infektionserkrankungen (z. B. Zytomegalie-, Toxoplasmose- oder Parvovirus-B19-Infektionen), die ebenfalls häufig vorkommen, keine spezifischen maternalen Symptome hervorrufen, aber dennoch schwerwiegende fetale Schädigungen verursachen können. Die Screeninguntersuchungen in Bezug auf diese Erreger werden derzeit nur als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten, sind aber trotzdem empfohlen, da bei fehlender Immunität der Mutter durch Expositionsprophylaxe und hygienische Verhaltensweisen eine Infektion eventuell verhindert werden kann. Bei sonographischen Auffälligkeiten sollten pränatale Infektionen durch serologische Untersuchungen ausgeschlossen bzw. bestätigt werden, um gegebenenfalls rasch therapieren, oder bei fortgeschrittenem Schwangerschaftsalter eine vertikale Transmission durch frühzeitige Entbindung zu verhindern.

In letzter Zeit hat sich das perinatale Management bei Schwangeren mit bekannter HIV-Infektion dahingehend geändert, dass bei nicht nachweisbarer Viruslast, kontinuierlicher antiviraler Therapie und guter Compliance der Mutter ein vaginaler Geburtsversuch unternommen werden kann, da das ohnehin minimale Risiko der Infektion des Kindes durch eine elektive Sectio in diesen Situationen nicht weiter verringert werden kann.

Die bis vor kurzem pränatal nicht therapierbare CMV-Infektion von Schwangeren kann mittlerweile in einer Off-label-Anwendung von Hyperimmunglobulin als Interventionsversuch zur

Verhinderung der vertikalen Transmission in bestimmten Situationen behandelt werden. Die Ergebnisse einer hierzu initiierten europaweiten Studie werden eine definitive Aussage zur Effektivität der Hyperimmunglobulinapplikation erbringen und hoffentlich zur Zulassung dieser Behandlungsoption führen.

Jückstock, J., R. Kästner, A. König, J. Knabl, S. Hutter, I. Mylonas, T. Blankenstein, L. Schröder, B. Kost, I. Alba-Alejandre, A. Gingelmaier and K. Friese: Infectious diseases during pregnancy

Summary: Pre- and perinatal infections remain responsible for many fetal and neonatal abnormalities and are the reason for most of the preterm deliveries before 30 weeks of gestation.

Some of these infections are detected reliably by (early) pregnancy screening examinations performed according to the German Maternity Guidelines. Thus, adequate and effective therapies can be applied in time, in order to prevent an infection of the fetus. In addition to these infectious diseases there are others, (e.g. cytomegalovirus, toxoplasma, or parvovirus B19) which are also comparably common, do not cause any specific symptoms in the mother, but nevertheless can lead to severe fetal damage.

Although screening for those pathogens is available in the IGeL-catalogue only, it is recommended because an infection of a pregnant woman lacking immunity possibly can be prevented by exposure prophylaxis and hygienic behavior. In case of sonographically detected abnormalities, prenatal infections should be excluded or confirmed by serologic examinations. Thus, therapeutic measures can be swiftly applied or, in case of advanced gestational age, the vertical transmission can be prevented by preterm delivery.

Recently, the perinatal management in pregnant women with known HIV-infection changed: If the load of virus in the mother is below detection limits, if antiviral therapy is applied

continuously, and if the mother is compliant, a vaginal delivery can be intended because the a priori minimal risk that the newborn gets infected cannot be diminished further by planned caesarean section.

Prenatal treatment for CMV-infected pregnant women was not available so far but now the application of hyperimmunoglobuline in an off label use regimen is an attempt at intervention in order to try and prevent vertical transmission in some cases. A study conducted throughout Europe and addressing that subject evaluates efficacy of hyperimmunoglobuline application and hopefully will lead to approval of this treatment by the health insurances.

Key words: Prenatal infection – pregnancy – prenatal diagnostics – prenatal therapy

Literatur

1. WHO. Global health statistics. Internet (http://who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html); 2014.
2. Gaber E, Wildner M. Heft 52 – Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede. In: Gaber E, Ziese T, editors. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch Institut; 2011. S. 34.
3. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500–1507.
4. Nigro G, Adler SP. Cytomegalovirus infections during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23: 123–128.
5. Gaytant MA, et al. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 245–256.
6. Gengelmaier A. Bessere Chancen für Babys von HIV-Positiven. *Ärztliche Praxis Gynäkologie* 2009; 2: 24–27.
7. Enders M, Enders G. Pränatale Infektionen. Übertragungswege – Komplikationen – Therapie. München: Marseille Verlag; 2011.
8. Enders M, et al. Risk of fetal hydrops and non-hydropic late intrauterine fetal death after gestational parvovirus B19 infection. *J Clin Virol* 2010; 49: 163–168.
9. Enders M, et al. Human parvovirus B19 infection during pregnancy – value of modern molecular and serological diagnostics. *J Clin Virol* 2006; 35: 400–406.
10. Schild RL, et al. Intrauterine management of fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 161–166.
11. Yamamoto R, et al. Significance of maternal screening for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in cases of fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 653–657.
12. Curtin WM, et al. Midtrimester fetal herpes simplex-2 diagnosis by serology, culture and quantitative polymerase chain reaction. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 133–136.
13. Frenkel LM. Challenges in the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus encephalitis. *Pediatrics* 2005; 115: 795–797.
14. Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 243–246.
15. Jacobs RF. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol* 1998; 22: 64–71.
16. Friese K, Mylonas I, Roos R. Herpes genitalis. In: Friese K, Mylonas I, Schulze A, Hrsg. Infektionen der Schwangeren und des Neugeborenen. Berlin-Heidelberg: Springer; 2013. S. 164–174.
17. Brown ZA, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003; 289: 203–209.
18. Braig S, et al. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and viral shedding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 55–58.
19. Lamont RF, et al. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG* 2011; 118: 1155–1162.
20. Alanezi M. Varicella pneumonia in adults: 13 years' experience with review of literature. *Ann Thorac Med* 2007; 2: 163–165.
21. Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 410–420.
22. Miller E, Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet* 1989; 2: 371–373.
23. Prymula R, et al. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1313–1324.
24. Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid Bull* 2014; 34: 305–340.
25. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA* 2010; 304: 859–866.
26. Shah KV. A case for immunization of human papillomavirus (HPV) 6/11-infected pregnant women with the quadrivalent HPV vaccine to prevent juvenile-onset laryngeal papilloma. *J Infect Dis* 2014; 209: 1307–1309.

27. AWMF. Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/027; 2008.
28. Egbert JE, Kersten RC. Female genital tract papillomavirus in conjunctival papillomas of infancy. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 551–552.
29. Martius J, Franz A. Streptokokken Gruppe B. In: Friese K, Mylonas I, Schulze A, Hrsg. Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen. 2013, Berlin-Heidelberg: Springer; 2013. S. 355–370.
30. Benitz WE, Gould JB, Druzyn ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999; 103: e77.
31. AWMF. Prophylaxe der Neugeborenenseptis (frühe Form) durch Streptokokken der Gruppe B. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/020; 2008.
32. Mylonas I, Hoyme UB, Flemmer AW. Chlamydiainfektionen. In: Friese K, Mylonas I, Schulze A, Hrsg. Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen. Berlin-Heidelberg: Springer; 2013. S. 302–303.
33. Hammerschlag MR, et al. Efficacy of neonatal ocular prophylaxis for the prevention of chlamydial and gonococcal conjunctivitis. *N Engl J Med* 1989; 320: 769–772.
34. Taylor-Robinson D, Ainsworth JG, McCormack WM. Genital mycoplasma. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, editors. Sexually transmitted diseases. New York: McGraw Hill; 2008. p. 533–548.
35. Viscardi RM. Ureaplasma species: role in neonatal morbidities and outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F87–92.
36. Cassell GH, et al. Association of Ureaplasma urealyticum infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very-low-birth-weight infants. *Lancet* 1988; 2: 240–245.
37. Kasper DC, et al. In utero exposure to Ureaplasma spp. is associated with increased rate of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J Perinat Med* 2011; 39: 331–336.
38. Sanchez PJ. Perinatal transmission of Ureaplasma urealyticum: current concepts based on review of the literature. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): S107–111.
39. Siegmund-Schultze N. Antibiotikatherapie bei Müttern und Neugeborenen: Makrolide erhöhen das Risiko für infantile hypertrophe Pylorusstenosen. *Dtsch Arztebl* 2014; 111: A-1701/B1465/C-1397.
40. Lund M, et al. Use of macrolides in mother and child and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: nationwide cohort study. *BMJ* 2014; 348: g1908.
41. Deutsche AIDS-Gesellschaft. HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 055/002; 2011.
42. WHO. Guidelines on HIV and infant feeding 2010. Internet (http://www.who.int/child_adolescent_health_documents/9789241599535/en/index.html).
43. Fowler MG, et al. Breastfeeding and transmission of HIV-1: epidemiology and global magnitude. *Adv Exp Med Biol* 2012; 743: 3–25.
44. Exler S, Biber M, Enders M. Prä- und perinatale Infektionen. *Frauenarzt* 2014; 55: 873–880.
45. Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (BMFSFJ). Leitfadenzum Mutterschutzgesetz. Berlin: BMFSFJ; 2013.
46. Hazell SL. Clinical utility of avidity assays. *Expert Opin Med Diagn* 2007; 1: 511–519.
47. Onderdonk AB, et al. Methods for quantitative vaginal flora studies. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 777–781.
48. Nigro G, et al. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 1350–1362.
49. Revello MG, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med* 2014; 370: 1316–1326.

Interessenkonflikt: Herr Prof. Dr. Friese erklärt, dass bei der Firma Biotest (Cytotect) eine Verbindung durch eine europäische Studienleitung besteht. Die weiteren Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Dr. Julia Jückstock
Perinatalzentrum
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Universitätsklinikum
Maistraße 11
80337 München

julia.jueckstock@med.uni-muenchen.de



BAYERISCHE
LANDESÄRZTEKAMMER



Infektionen in der Schwangerschaft

CME-Board

Costa SD, Magdeburg

Göhring UJ, Bonn

Gonser M, Wiesbaden

König K, Steinbach

Petri E, Greifswald

Pfeifer M, Bad Pyrmont

Scharl A, Amberg (Schriftleiter)

Schleußner E, Jena

Siebert W, Eggenfelden (Senior Editor)

Tunn R, Berlin

Wiegatz I, Wiesbaden

Würfel W, München

J. Jückstock, R. Kästner, A. König, J. Knabl,

S. Hutter, I. Mylonas, T. Blankenstein,

L. Schröder, B. Kost, I. Alba-Alejandre,

A. Gingelmaier und K. Friebe

gynäkologische praxis 40/2, 201–211 (2016)



cme.mgo-fachverlage.de

■ Zertifizierung und Teilnahmebedingungen

Diese Fortbildungseinheit wird von der Bayerischen Landesärztekammer für die zertifizierte Fortbildung in der Kategorie I (Tutoriell unterstützte Online-Fortbildungsmaßnahme) anerkannt. Bei richtiger Beantwortung von mindestens 70 % der Fragen erhalten Sie bis zu 4 Fortbildungspunkte. CME-Punkte werden im Rahmen von Äquivalenzregelungen auch von den anderen Landesärztekammern und der Österreichischen Ärztekammer anerkannt.

■ CME-Online-Teilnahme

Für die Teilnahme an den CME-Fortbildungseinheiten müssen Sie sich einmalig im CME-Online-Portal der Mediengruppe Oberfranken Fachverlage registrieren:

cme.mgo-fachverlage.de

Nach Freischaltung können Sie auf diese Fortbildungseinheit sowie auf alle anderen im CME-Online-Portal zur Verfügung gestellten Fortbildungsmodulen zugreifen und zusätzliche Fortbildungspunkte erwerben.

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf cme.mgo-fachverlage.de verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss.

Ihr Testergebnis und die Teilnahmebescheinigung erhalten Sie sofort nach Absenden des Tests. Die zuerkannten CME-Punkte werden automatisch an die für Sie zuständige Landesärztekammer weitergeleitet.

Eine Übermittlung von Testbögen auf dem Postweg ist nicht mehr möglich!