



Herpes-Infektionen in der Schwangerschaft und konnatal

PEG-Symposium Königswinter 22. – 23. März 2010

R. Braun, Labor Enders & Partner, Stuttgart/Esslingen

Infektiologische Untersuchungen gem. Mutterschaftsrichtlinien (MuR)

- **Chlamydia trachomatis (NAT)**
- **Röteln (HHT)**
- **Hepatitis B (HBsAg)**
- **HIV (anti-HIV $1/2$ /p24 Kombi)**
- **Lues (TPHA)**

***NICHT* in den MuR enthaltene Untersuchungen**

- **Zytomegalie**
- **Parvovirus B 19 (Ringelröteln)**
- **Varizella-Zoster Virus (Windpocken)**
- **HSV-1/-2**
- **Toxoplasmose**
- **Bakteriologische Untersuchungen
(B-Streptokokken, Gonokokken)**

Viren der Herpes-Gruppe

Herpes-
viridae

Alphaher-
pesvirinae

Simplexvirus

Humanes-Herpesvirus 1
(HSV-1)
Humanes-Herpesvirus 2
(HSV-2)
Cercopithecines Herpesvirus 1, 2
(B-Virus)

Virus mit
Glykoprotein-
Hülle und
162 Kapsome-
ren, Tegument
Ø 150 – 220 nm,
ikosaedrisches
Kapsid (12 Pentone,
150 Hexone) mit
Ø ca. 100 nm

Varicellovirus

Humanes-Herpesvirus 3
(Varizella-Zoster-Virus)
Schweineherpesvirus 1
(Pseudorabies-Virus)
Rinderherpesvirus 1
(Rindertracheitisvirus)

Betaher-
pesvirinae

Cytomegalovirus

Humanes Herpesvirus 5
(Cytomegalievirus)

Roseolovirus

Humanes Herpesvirus 6
Humanes Herpesvirus 7

Gamma-
herpesvirinae

Lymphocryptovirus

Humanes Herpesvirus 4
(Epstein-Barr-Virus)

Rhadinovirus

Humanes Herpesvirus 8
(Kaposi-Sarkom-assoziiertes
Herpesvirus)
Saimiriines Herpesvirus 2
Atelines Herpesvirus 2
(Herpesvirus saimiri und ateles)

Varizella-Zoster-Virus Infektion - Epidemiologie

- Seroprävalenz Schwangere 93 – 95%
(eigene Daten; Lit. 90%)
- Schutz nicht bei allen seropositiven Patienten
(Titerabhängig, Kreuzreaktion HSV)
- Übertragung durch Tröpfcheninfektion
- Kontagiositätsindex > 90%, Manifestationsindex > 90%
- Inkubationszeit: 14 Tage (10 – 28 Tage)
- Kontagiosität: 2 Tage vor bis 1 Woche
nach Auftreten Exanthem
- Generalisiertes Exanthem veskulär ggf. lokalisiert
- Primärinfektionen in SS: ca. 3/10.000 oder 250 Fälle/Jahr
- Zoster kein Risiko für intrauterine/neonatale Infektion



Varizella-Zoster-Virus: - Pathogenese

Windpocken (Chicken pox):

- Infektion
 - Ausbreitung Virus:
Replikation im Nasen-Rachenraum
- ↓
- **1 Woche p. i.**
Virämie 1 (RES, mononucleäre Zellen,
weitere Replikation)
- ↓
- **2 Wochen p. i.**
Virämie 2 (Haut, Schleimhäute,
Prodromalstadium)
- ↓
- Exanthem, Bläschenbildung, Riesenzell-
vaskulitis, Virusnachweis in vielen Organen
(Haut, Lunge, Darm, ev. ZNS, Retina)
- ↓
- Zerebellitis (Prognose gut)
 - Enzephalitis (Prognose schlecht)
 - Post-infektiöse Enzephalitis (Autoimmun gegen Myelin)

Zoster (Shingles):

- (Aktive) Latenz in
(Spinal-) Ganglien
- ↓
- Immunsuppression,
Stress, Corticoide
- ↓
- Virusreplikation in sens. Ganglien,
dann in Gliazellen → Entzündung,
Untergang Nervenzelle (**Schmerz!**)
Begleitmeningitis
- ↓
- Wanderung über Axon in die Haut
- ↓
- Zoster (90%)
- ↓
- Zoster sine eruptione (10%)

Varizella-Zoster-Virus: - Schwangerschaftsrelevante Kennzahlen

- Inzidenz Primärinfektion in SS: < 0,1%
- Risiko Virämie: > 95 %
- Cave: - Varizellenpneumonie (ab ca. 20. SSW; ggf. Aciclovir i. v. 10mg/kg KG 3x/d über 10 Tage)
- Bakterielle Superinfektion (ggf. Cefaclor)
- Risiko transplazentare Infektion:

Trimenon I:	5 - 10%
Trimenon II:	25 %
Trimenon III:	bis 50%
- Risiko Missbildung (CVS):

Trimenon I:	ca. 1%
Trimenon II:	ca. 2% (bis SSW 23)
Trimenon III:	0% (Schutz durch mütterliche IgG)
- Mögliche Manifestationen CVS:
 - Tod
 - Hautdefekte / Hypoplasie
 - Skelett-/Muskeldystrophie
 - Chorioretinitis, Katarakt, Optikusatrophie, Mikrophthalmus
 - ZNS-Defekte (kort. Atrophie, Kleinhirnhypoplasie etc.)
 - Zoster im Kindesalter

Varizella-Zoster-Virus:

- Diagnostische Probleme und Optionen I

Patientin SSW 7 mit VZV-Kontakt vor 10 Tagen.

Unklare Hauteffloreszenzen, Immunstatus unbekannt.

Befund:	VZV-IgG	98 IU/l	Normbereich	neg. < 50 IU/L
----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------------

	VZV-IgM	Index 0,9	Normbereich	neg. < 2,0 IU/L
--	----------------	------------------	--------------------	---------------------------

Interpretation ?

Zusatzteste ?

Varizella-Zoster-Virus:

- Diagnostische Probleme und Optionen II

Zusatztest:

Aviditätstest 2 % !

Serumprobe 20 Tage p. i.:

VZV-IgG 1.800 IU/l

VZV-IgM Index 7,2

Cave:

**- IgM-Anstieg bei VZV recht spät
und nicht immer vor oder mit IgG**

**- VZV-IgG in niederem Titer oft kreuzreaktiv
(HSV).**

Varizella-Zoster-Virus:

- Management in Schwangerschaft I

- Bei Exposition SSW 1 - 23
 - Antikörperstatus prüfen (Schutz ab ca. 250 UI/l, darunter fraglich)
 - Bei Exposition < 96 h und VZV-Titer < 145 U/l
Hyperimmunglobulin (z. B. Varicellon i. m. $\geq 0,2$ ml/kg KG
oder Varitect i. v. 1ml/kg KG)
 - Cave: Transmissionsschutz durch VZV-HIG unbelegt !
 - Feinsonographie / Pränatales MRT (ZNS-Schäden)
 - Bei Auffälligkeiten ggf. VZV-PCR in Chorionzottenbiopsie (SSW 11 – 18)
Fruchtwasser (ab SSW 17) oder Fetalblut (ab SSW 22)
- Bei Exposition SSW 23 - 39
 - Keine besonderen Maßnahmen erforderlich

Varizella Zoster Virus: Connatale Infektion

Connatale Varizellen

- Bei mütterlichen Varizellen ca. 5 Tage vor bis ca. 3 Tage nach Entbindung.
- Letalität ca. 8 %
(früher bis 30 %)
- Generalisierte VZV-Infektion

Varizella-Zoster-Virus:

- Management in Schwangerschaft II

▪ Connatale Varizellen:

- Exposition: > 6 Tage vor Geburt → ggf. Entbindung
verzögern bis ca. 3 – 5 Tage nach Auftreten von IgG
- < 6 Tage vor Geburt → sofort entbinden
- Erkrankung: > 5 Tage vor Geburt → Neonatale Varizellen
möglich, aber keine Komplikationen
- < 5 Tage vor Geburt → Geburt verzögern oder
VZV Ig für Mutter und Kind
- 2 – 4 Tage nach Geburt → VZV Ig Kind,
ggf. Aciclovir Mutter + Kind
Vermeidung Hautkontakt,
daher ggf. nicht Stillen,
sondern Milch abpumpen
und füttern

HSV-1/-2 Infektionen

- Prä- und Perinatalerschäden

Pränatalerschäden

- Tod / Abort Frühgeburtlichkeit
- Mikrozephalie
- Mikroophthalmie
- Gen. Hypotrophie
- Bullöses Exanthem
- Chorioretinitis

Perinatalerschäden

- Bullöses Exanthem
- Chorioretinitis
- Enzephalitis
- Krampfanfälle
- Systemische Infektion
- (Herpes Neonatorum)

HSV-1/-2 Infektionen

- Diagnostik

- IgM-Anstieg nur bei Primärinfektion
- Auch bei ausgedehnter Rekrudeszenz meist kein IgM-/IgA-Anstieg
- Serologische Differenzierung HSV-1/-2 nicht immer zuverlässig.
- Virusanzucht zeitraubend und wenig sensitiv
- Goldstandard ist die PCR aus Vaginalabstrich (Abstrichtechnik ! Abstrichtupfer ! Zellen !)

HSV-1/-2 Infektionen

- Infektionsrisiko für das Kind

▪ Virämie Transplazentar:	Unbekannt	
▪ Genital aufsteigend:	HSV-II Primär	HSV-II Rekurrenz/ Rekrudeszenz
Trimenon I	< 2%	< 0,1%
Trimenon II	< 2%	< 0,1%
Trimenon III	10%	< 1%
Peripartal	50%	4%

HSV-1/-2 Infektionen

- Management präpartal/peripartal

- Ab ca. SSW 30 bei primärer genitaler HSV-Infektion Aciclovir p.o. oder i.v. (evtl. Einzeldosis 5mg/kg KG)
- Wiederholung Aciclovir-Therapie kurz vor Entbindung.
- Evtl. Suppressionstherapie Aciclovir 800 mg/d. ab ca. 10 Tage vor Entbindung.
- Indikation zur Sektio zurückhaltend stellen und nur bei primärer Infektion bzw. sichtbaren Läsionen
- Bei V. a. HSV-Exposition Aciclovir-Therapie/Prophylaxe des Neugeborenen

Zusammenfassung

- Prä- und peripartale Infektionen mit VZV und HSV in der Schwangerschaft sind zwar selten, können aber schwerwiegend verlaufen.
- Das sachgerechte Management dieser Infektionen erfordert eingehende Kenntnisse der zugrunde liegende infektiologischen Gegebenheiten und diagnostische Erfahrung.
- Zur Prophylaxe der VZV-Infektion steht eine gut wirksame Impfung zur Verfügung.
Diese sollte noch breiter eingesetzt werden.