

WISSEN AKTUELL

SGGG-Jahreskongress 2017, Lausanne

Infektionen in der Schwangerschaft

Infektionen, seien sie bakterieller oder viraler Genese, stellen in der Schwangerschaft sowohl ein Risiko für den Schwangerschaftsverlauf als auch für die Gesundheit des Feten bzw. des Neugeborenen dar. Im Rahmen des SGGG Jahreskongresses 2017 in Lausanne waren die Schwangerschaftsinfektionen ein Hauptthema und die Zuhörer konnten von einem Überblick über Infektionen mit heute relevanten Erregern wie Zytomegalie-, Zika-, Hepatitis B- und Pertussisviren, vaginale Infektionen und auch die Bedeutung des Mikrobioms der Mutter für das Kind profitieren.

Zytomegalievirus: Hygienemassnahmen sind wichtig



PD L. Schäffer

Das Zytomegalievirus (ZMV) weist in Zentraleuropa eine Seroprävalenz von ca. 50% auf. Eine pränatale Infektion ist eine der häufigsten Ursachen für nicht genetisch bedingte, angeborene Fehlbildungen bei erhöhtem Risiko für Frühgeburtlichkeit oder Tod des Kindes.

Eine maternale Infektion erfolgt nach Kontakt mit jeder Art von Körpersekreten, wobei die Infektion in 80% der Fälle asymptomatisch verläuft. Der wichtigste Risikofaktor für eine Infektion ist ein enger Kontakt zu Kleinkindern (<3 Jahre). Der Referent **PD. Dr. med. Leonhard Schäffer**, Baden wies auf mehrere Gründe hin, warum ein Screening auf ZMV bei Schwangeren dennoch aktuell nicht angezeigt ist: Eine Seropositivität der Frau schützt nicht vor Reaktivierung persistierender Viren (50% der kongenitalen Infektionen sind nicht primären Ursprungs) oder einer Reinfektion. Ausserdem bestehen bisher noch keine Möglichkeiten, die Übertragung des Virus über den Uterus zu verhindern oder den Feten zu behandeln. Vorbeugende Massnahmen wie eine effektive Impfung bestehen nicht, ausserdem kann es schwierig sein, den Infektionszeitpunkt bei Primärinfektion festzustellen und die Folgen einer solchen Erkrankung für das Kind abzuschätzen, hingegen wird international ein

Neugeborenen screening diskutiert, zur Erkennung und Therapie asymptomatisch infizierter Neugeborener.

Ein wichtiger Schritt, um eine mütterliche Infektion zu verhindern, ist eine Beratung zu Hygienemassnahmen. Dies hat beispielsweise zu einer Halbierung der Serokonversion bei Frauen geführt, die über solche Massnahmen informiert wurden (1). Es sollten daher alle Schwangeren eine Hygieneberatung erhalten, wozu die Händehygiene nach engem Kontakt mit Sekreten (nach Windelwechsel, Tränen, Speichel etc.), kein gemeinsamer Gebrauch von Essen oder Getränken und die Vermeidung des Kontakts mit Speichel gehören. Die Prävalenz fetaler ZMV-Infektion liegt in Mitteleuropa bei 0.4%. Das Risiko einer Transmission des Virus steigt mit dem Gestationsalter an, in welchem die Infektion der Mutter auftrat (5% präkonzeptionell, 65% im 3. Trimenon). Die Erkrankung kann bei der Geburt sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch (Symptome erst im Verlauf der ersten Lebensjahre) verlaufen und als Langzeitfolgen treten unter anderen Taubheit und psychomotorische Retardierung auf. Fallen bei der Mutter Symptome oder im Ultraschall Auffälligkeiten auf, die für eine ZMV-Infektion sprechen, sollte eine maternale Serologie (IgG, IgM, bei unklarer Situation Avidität von IgG) durchgeführt werden.

Die Prognose nach einer Primärinfektion stützt sich auf Ultraschalluntersuchung während der Schwangerschaft, wobei zerebrale Auffälligkeiten die Hauptrisikofaktoren darstellen. Werden keine sonographischen Veränderungen (z.B. Ventriculomegalie, Septenbildung) gefunden, hat dies einen negativen prädiktiven Vorhersagewert von 93% (2).

Als Möglichkeit der Sekundärprävention galt das Hyperimmunglobulin, das heute aufgrund neuer Studien für die Routine nicht mehr empfohlen wird. Valacyclovir ist bei ZMV-Infektionen wirksam, es ist nicht genotoxisch und auch im 2. Trimester plazentagängig, wird aber im Moment ebenfalls aufgrund ungenügender Datenlage noch nicht empfohlen. Zusammen mit einem Spezialisten und den Eltern sollten Prognose und Optionen für eine Schwangerschaft nach erfolgter ZMV-Infektion diskutiert werden.

Zika-Virus-Infektion und Mikrozephalie



Prof. K. Aagaard

Wie kommt es dazu, dass bei Feten von Schwangeren, die mit dem ZIKA-Virus (ZIKV) infiziert sind, Zeichen einer Malformation oder einer Mikrozephalie erst mit einer Verzögerung auftreten? Wie kommt es bei Schwangeren zu einer persistierenden Virämie, wie sie bei Nicht-Schwangeren oder postpartal nicht beobachtet wird? Und warum ist nur ein Bruchteil der Kinder von Müttern mit einer ZIKV-Infektion überhaupt betroffen? Diese Fragen suchte die aus Texas ange-reiste Referentin **Prof. Dr. med. Kjersti Aagaard**, Baylor College of Medicine, zusammen mit ihrem Team zu beantworten.

Das Virus benötigt ein Replikationsreservoir, dies findet es in den plazentaren Trophoblasten, wie das Team mittels isolierter Trophoblasten von gesunden Müttern nachweisen konnte. Nach kurzer Inkubation mit einem im Rahmen der momentanen kolumbianischen Epidemie isolierten ZIKV konnte mittels unspezifischen Antikörpern, einer Amplifikation der Viren-DNA und mittels Hybridisierungstechniken nachgewiesen werden, dass das Virus tatsächlich in Trophoblasten von ganz verschiedenen Donoren repliziert und diese durch die Infektion nicht zugrunde gehen. Die infizierten Trophoblasten differenzieren weiter zu hCG-sekretierenden Zellen (3).

In nicht-infizierten Trophoblasten wurden mehrere mögliche ZIKV-Eingangszellrezeptoren gefunden, die als Zutrittsporte des Virus dienen können. Im Gegensatz dazu finden sich beispielsweise für das dem ZIKV sehr ähnliche Dengue-Virus keine Eingangszellrezeptoren. Weiter konnte gezeigt werden, dass die Expression von microRNA in ZIKV-infizierten Trophoblasten im Vergleich zu nicht infizierten Zellen verändert war. miR21, ein microRNA-Rezeptor, der an die Toll-like-Rezeptoren 7 und 8 bindet, ist in ZIKV-infizierten Zellen deutlich herabgesetzt. miR21 spielt in der Neuropathogenese bei einer Infektion mit dem Simian Immunodeficiency Virus (SIV) und der Replikation des Zytomegalievirus eine wesentliche Rolle. Diese Tatsache könnte zur Entwicklung von prädiktiven Tests für den Nachweis einer Infektion nach Chorionzottenbiopsie oder in der Amnionflüssigkeit führen. Der neu isolierte ZIKV wurde mit 1940 isolierten Stämmen des Virus aus Afrika, das keine Mikrozephalie oder Malformation hervorruft, verglichen. Hier fand sich eine Mutation in der Region für die RNA-Polymerase Bindungsstelle, was dies für die Pathogenese bedeutet, ist jedoch noch offen.

Vaginale Infektionen



Prof. D. Surbek

Vaginale Infektionen in der Schwangerschaft sind für das Outcome der Schwangerschaft relevant und müssen deshalb diagnostiziert und behandelt werden, betonte eingangs der Referent **Prof. Dr. med. Daniel Surbek**, Bern. Bei einer bakteriellen Vaginose kommt es zu einer Verschiebung der vaginalen Besiedlung mit Abnahme der Keimzahl von Lactobacillus und einer Zunahme von Anaerobiern, was häufig keine Symptome verursacht. Eine bakterielle Vaginose in der Schwangerschaft erhöht das Risiko für Frühgeburtlichkeit, späte Fehlgeburt oder Chorioamnionitis. Die aerobe Vaginitis ist aber nicht weniger wichtig. Hier findet man eine Erhöhung proinflammatorischer Zytokine, was über inflammatorische Mediatoren Kon-

traktionen des Myometriums und einen vorzeitigen Blasensprung auslösen kann. Ein frühes Screening auf abnormale vaginale Flora und vaginale Infektionen ist ausgesprochen wichtig, denn diese Infektionen müssen bei allen Schwangeren behandelt werden. Die Behandlung muss zwingend mit einem Breitbandantibiotikum (z.B. Clindamycin) und nicht mit Metronidazol erfolgen, da bei zu engem Therapiespektrum das Risiko für eine Keimselektion und damit das Risiko der Frühgeburtlichkeit steigt.

Das plazentare und postpartale Mikrobiom

Die Bedeutung des plazentaren und postpartalen Mikrobioms wurde in jüngster Zeit intensiv untersucht. Die Plazenta ist nicht - wie früher vermutet - steril, sondern weist ein kommensales Mikrobiom auf, welches eine gewisse Ähnlichkeit mit der Mundhöhle aufweist (4). Es wird angenommen, dass der Fetus bereits intrauterin metabolischen Produkten des intestinalen und vaginalen Mikrobioms exponiert ist, welche das fetale Immunsystem für das spätere Leben «programmieren» (5). Das mütterliche Mikrobiom in der Schwangerschaft erlangt damit eine wichtige Bedeutung für die spätere Gesundheit des Kindes. Über den Einfluss der Art der Entbindung (Kaiserschnitt oder vaginale Geburt) auf das Mikrobiom wurde in letzter Zeit viel diskutiert und tatsächlich finden sich hier je nach Geburtsweg kurzfristige Unterschiede im Mikrobiom des Neugeborenen. Diese sind jedoch bereits 6 Wochen postpartal nicht mehr vorhanden, und sind somit von geringer Bedeutung; genetische und äussere Faktoren wie Ernährung oder Umwelteinflüsse, die das Mikrobiom bestimmen, sind wichtiger, so Prof. Surbek.

Antivirale Therapie bei Hepatitis B



Prof. B. Martinez de Tejada Weber

Hepatitis B-Infektionen sind weltweit verbreitet und 240 Millionen Menschen leiden unter einer chronischen Infektion. Bei HBsAg-positiven Müttern ist die Wahrscheinlichkeit einer perinatalen Infektion des Kindes hoch. Eine so frühe Infektion mit dem Hepatitis B-Virus ist für das Kind mit einem besonders hohen Risiko für einen chronischen Verlauf verbunden. Bei einer vertikalen Übertragung durch eine Mutter, die HBsAg+ ist, liegt das kindliche Risiko an einer akuten oder fulminanten Hepatitis zu erkranken bei 10–20%, ist die Mutter HBsAg+ und HBeAg+ liegt das Risiko gar bei 90%. Dieses Risiko kann durch eine Immunisierung des Neugeborenen (aktiv plus passiv) auf 1% bei HBsAg+-Müttern und auf 10–15% bei HBsAg +/HBeAg +-Müttern gesenkt werden (6). Die Referentin, **Prof. Dr. med. Begoña Martinez de Tejada Weber**, Genf hob an dieser Stelle die Dringlichkeit eines Hepatitis B-Screenings während der Schwangerschaft, einer frühen Postexpositionsprophylaxe der Neugeborenen und einer kompletten Impfung mit Serologie bei betroffenen Kindern hervor.

Ist die Hepatitis B-DNA-Konzentration der Mutter hoch (>6 log₁₀ Kopien/ml Serum bzw. 2x5 log₁₀ IU/ml) ist eine Impfung postnatal nicht ausreichend und ein Teil der Neugeborenen erkrankt dennoch an Hepatitis B. In diesen Fällen sollte eine Behandlung mit einem Nucleotid- oder Nucleosidanalogon erfolgen. Sowohl Tenofovir als auch Telbivudin und Lamivudin reduzieren die Virenlast deutlich, werden gut vertragen und zeigen keine Teratogenität. Der Nachteil von Lamivudin ist die niedrige Resistenzschwelle, bei Tenofovir traten bisher keine Resistenzen auf. Letzteres sollte daher einge-

setzt werden, wenn eine längere Therapie notwendig ist oder weitere Schwangerschaften geplant sind.

Neben einer Hepatitis B-Infektion des Kindes besteht auch ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit bei Müttern mit einer Hepatitis B-Infektion (7).

Pertussisinfektionen beim Neugeborenen vorbeugen

Trotz der hohen Durchimpfungsrate bei Pertussis kommt es immer wieder zu Spitaleinweisungen von Kleinkindern und zu Todesfällen bei Frühgeburten wegen einer Pertussis-Infektion, so Prof. Begoña Martínez de Tejada Weber. Grund dafür ist die begrenzte Zeit der Immunität, die nach einer Pertussis-Erkrankung maximal 10 Jahre (nach Impfung maximal 7 Jahre) beträgt. Eine Impfeempfehlung für die erste Impfung besteht in der Schweiz für Kinder im Alter von 2 Monaten, einen effektiven Schutz vor einer Pertussis-Infektion in den ersten Lebenswochen besteht daher noch nicht. Dieser kann aber durch die Impfung der Mutter sichergestellt werden – dies am besten vor jeder Schwangerschaft, wie die Referentin betonte.

Hat diese nicht stattgefunden, hat sich eine Impfung der Mutter im 2. Trimester gegenüber dem 3. Trimester als günstiger erwiesen und führt zu einem signifikant erhöhten Antikörper-Titer und verbessert die Seroprotektion des Neugeborenen (8), dies trifft auch für zu früh geborene Kinder zu (9). Wie eine Metaanalyse gezeigt hat, ist eine Impfung im 2. oder 3. Trimester als sicher anzusehen. Eine Impfung ist mit einem geringeren Risiko für Fehlgeburt, einem Trend hin zu weniger Frühgeburten, geringem Geburtsgewicht und kongenitalen Anomalien assoziiert (10) und wird daher in jeder Schwangerschaft empfohlen. Es ist jedoch nicht sinnvoll, vor einer Impfung bei der Mutter eine Serologie durchzuführen.

Ein wichtiger Punkt im Zusammenhang mit Pertussisinfektionen und der damit verbundenen Gefahren ist eine gute Information

sowohl der Schwangeren und ihres Partners als auch des betreuenden Teams.

In zwei Kurzvorträgen im Rahmen dieses Hauptthemas berichtete **Dr. med. Joanna Sichertu**, Lausanne von der Tachysystole als Prädiktor für eine erfolgreiche Weheninduktion mit Misoprostol und **Dr. med. Sofia Amylidi-Mohr**, Bern über die Bedeutung des HbA_{1c} in der frühen Schwangerschaft für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes.

▼ **Dr. Ines Böhm**

Quelle: SGGG Jahreskongress 2017 in Lausanne. Hauptthema «Infektionen in der Schwangerschaft» am 30.6.2017

Literatur:

1. Vauloup-Fellous C et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol* 2009;46:49-53
2. Leruez-Ville M et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:462.e1-462
3. Aagaard KM et al. Primary Human Placental Trophoblasts are Permissive for Zika Virus (ZIKV) Replication. *Sci Rep* 2017;7:41389
4. Aagaard K et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014; 6:237ra65
5. Macpherson AJ et al. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol* 2017;17:508-17
6. Lee C et al. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2006; 332: 328–36
7. Liu J et al. Maternal pre-pregnancy infection with hepatitis B virus and the risk of pre-term birth: a population-based cohort study. *Lancet Glob Health* 2017; 5: e624–32
8. Eberhardt CS et al. Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis. *Clin Infect Dis*. 2016;62:829-36
9. Eberhardt CS et al. Pertussis Antibody Transfer to Preterm Neonates After Second- Versus Third- Trimester Maternal Immunization. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1129-32
10. McMillan M et al. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017;129:560-73



Blasenentzündung ade!

FEMANNOSE® – zur Akutbehandlung & Vorbeugung

- **Wirkt rasch in der Blase**
Wirkeintritt bereits nach einer Einnahme möglich
- **Sehr gute Verträglichkeit**
Dank D-Mannose
- **Keine Resistenzbildung**
Keime werden inaktiviert und ausgeschieden



* IMS Microdaten YTD Juni 17 wertmässig im D-Mannose Markt
Medizinprodukt CE 0426 | Bitte lesen Sie die Packungsbeilage.
Melisana AG, 8004 Zürich, www.femannose.ch
Förderkreis-Mitglied der Schweizerischen Gesellschaft für Blasenschwäche